

Клинические рекомендации

# САРКОИДОЗ

Кодирование по D86.0, D86.1, D86.2, D86.3, D86.8 , D86.9  
Международной  
статистической  
классификации болезней и  
проблем, связанных со  
здоровьем:

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

Межрегиональная общественная организация «Российское Респираторное Общество»

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»

Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество»

Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»

Общероссийская общественная организация «Российское общество рентгенологов и радиологов»

## Утверждены

МОО «Российским респираторным обществом»

Общероссийская общественная организация  
«Российское научное медицинское общество терапевтов»



Общероссийская общественная организация  
«Педиатрическое респираторное общество»

Общероссийская общественная организация  
«Российское общество фтизиатров»



Общероссийская общественная организация  
«Российское общество рентгенологов и радиологов»



Утверждены

Научным советом Министерства  
Здравоохранения Российской  
Федерации

\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	Ошибка! Закладка не определена.
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	11
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	13
<i>Поражение органов системы пищеварения. ....</i>	
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	23
2.1 Жалобы и анамнез .....	23
2 Физикальное обследование .....	23
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	24
2.4 Методы визуализации .....	27
2.5 Иммунологические методы исследования .....	
2.6 Функциональные методы диагностики .....	
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	38
3.1 Лекарственная терапия .....	38
3.2 Эфферентные методы терапии .....	44
3.3 Трансплантация .....	45
3.4 Лечение осложнений.....	45
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов .....	46

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	47
6. Организация оказания медицинской помощи .....	48
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	48
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	49
8. Вакцинация.....	50
Список литературы .....	51
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....	60
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	66
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	71
Приложение В. Информация для пациента .....	72
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	73

## Список сокращений

БАЛ – бронхо-альвеолярный лаваж  
ВАТС - видео-ассистированная торакоскопия  
ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы  
ДН – дыхательная недостаточность  
ДПЗЛ - диффузные паренхиматозные заболевания легких  
КТ - компьютерная томография  
ЛГ - легочная гипертензия  
ЛУ – лимфатический узел  
МТТ – метотрексат\*\*  
ОЕЛ - общая емкость легких  
ОФВ<sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за 1 сек  
Проба с АТР внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
РОФ — Российское общество фтизиатров  
РРО – Российское Респираторное общество  
СГКС – Кортикостероиды системного действия  
СОД – саркоидоз органов дыхания  
ТББ - биопсия легкого трансбронхиальная рентгенохирургическая  
ФВД - функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких  
6-МТ - тест с 6-минутной ходьбой  
DL<sub>co</sub> - диффузионная способность легких для монооксида углерода  
FAS – шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale)  
IGRA (Interferon-Gamma Release Assays)- иммунологические тесты *in vitro*  
mMRC – шкала выраженности одышки (modified Medical Research Council)  
WASOG — Всемирная ассоциация по саркоидозу и другим гранулематозам

## Термины и определения

**Гранулёма** - очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка, скопление клеток воспаления: моноклеарных клеток (монобласты, промоноциты, моноциты, макрофаго-резиденты), часть из которых с незавершенным фагоцитозом, Т-хелперов, цитотоксических Т- супрессоров, при реакции гиперчувствительности замедленного типа.

**Гранулёма саркоидная** – (g. sarcoideum) возникающая в лимфоузлах и внутренних органах при саркоидозе; состоит преимущественно из эпителиоидных клеток с примесью лимфоидных, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса и «инородных тел». Различают некротические и ненекротические гранулемы. Ненекротическая гранулема может состоять из гистиоцитов, эпителиоидных клеток, клеток Пирогова-Лангханса и «инородных тел». В некротической гранулеме при саркоидозе небольшой фибриноидный некроз в центре, а вокруг тот же состав клеток.

Саркоидная гранулема как правило имеет штампованный вид.

**Синдром Лёфгрена** — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся внутригрудной лимфаденопатией, узловатой эритемой, суставным синдромом и лихорадкой.

**Синдром Хеерфордта-Вальденстрёма** — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой и в ряде случаев сопровождается параличом лицевого нерва (паралич Белла).

**Саркоидная реакция** — образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулём саркоидного типа в ответ экзогенные факторы различного происхождения (например, импланты, татуировки, филлеры), при применении интерферонов, а также перифокально при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях. Отличается от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражения других органов и систем.

**Лёгочная гипертензия** — клинический синдром, характеризующийся повышением среднего давления в лёгочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца.

# **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Саркоидоз** — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1,2].

*Международное определение:* Саркоидоз — это мультисистемное заболевание неизвестной природы, которое обычно поражает людей молодого и среднего возраста и часто проявляется двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, легочной инфильтрацией, поражениями глаз и кожи. Поражены также могут быть печень, селезенка, лимфатические узлы, слюнные железы, сердце, нервная система, мышцы, кости и другие органы. Часто наблюдаемыми иммунологическими признаками являются угнетение кожной гиперчувствительности замедленного типа и повышенный иммунный ответ Th1 в очагах заболевания. Могут также быть обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, а также признаки гиперактивности В-клеток [3,4].

## **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

### **Факторы риска и потенциальные этиологические факторы**

Решающую роль в развитии заболевания играет воздействие окружающей среды на генетически предрасположенный организм [1; 4; 5]. Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений. Определены гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма *восприимчивости организма* к развитию саркоидоза. Повышенный риск развития саркоидоза связывают с однонуклеотидными полиморфизмами в генах с разными функциями - такими как гены, кодирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II класса, гены IL1A, IL12B, IL18, BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN- $\gamma$ , XAF1, SLC11A2 или TNF $\alpha$ , а также ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415. С особенностями *клинических проявлений* саркоидоза связывают аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A. При синдроме Лёфгрена определяются мутации в генах CC10, MMP9, FCGR3A. Тяжесть течения саркоидоза может зависеть от мутаций в генах Fas. Однонуклеотидные полиморфизмы генов NOD2-рецепторов выявлены при развитии саркоидоза в детском возрасте [1, 4, 6, 7, 8].

К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулёза с изменёнными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулёза), пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*), возбудителя Лаймской болезни *Borrelia burgdorferi*. Другие патогены изучаются [9-12].

Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение интерферонов и индукторов интерфероногенеза. Интерфероны являются иммуномодуляторами, используемыми при гепатите С, рассеянном склерозе и опухолевых заболеваниях, а в России для лечения простудных и вирусных заболеваний, включая герметическую инфекцию. Применение таргетной биологической терапии может сопровождаться развитием саркоидных гранулём [13, 14, 15].

Многие наблюдения показывают, что возникновению саркоидоза предшествовали стрессовые события (смерть близкого, развод, проблемы на работе и другие) [16,17].

### **Патогенез**

#### **Образование эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём**

В патогенез саркоидоза вовлечены факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. К их числу относятся рецепторы врождённого иммунитета — NOD-подобные и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги. Основными клетками-эффекторами адаптивного иммунитета в патогенезе саркоидоза являются лимфоциты Th1 и Th17 типов, регуляторные Т (Treg), а также В-лимфоциты. Саркоидоз является полигенным, многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играет генетическая предрасположенность к гиперчувствительным реакциям иммунной системы на неизвестные этиологические факторы. При саркоидозе наблюдается сочетание гиперактивации Т клеточных иммунных реакций в очагах воспаления при выраженной анергии на периферии [18, 19, 20, 21].

Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах вследствие поляризации Т хелперов по пути Th1 при участии IL-12 антигенпрезентирующих клеток. Гиперактивные реакции иммунной системы в очагах воспаления продолжается даже после того, как потенциальный антиген/триггер исчез. Снижение активности саркоидоза обычно сочетается с уменьшением выраженности альвеолита. Для саркоидоза характерно формирование компактных неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём, которые являются стерильными, и в легочной ткани они располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока [22]. Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются также в модельных экспериментах [23]. В патогенезе саркоидоза участвуют белки теплового шока, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционными факторов у генетически предрасположенных к этому лиц

[24]. В цепи этих событий определённую роль может играть также оксидативный стресс, как потенциальный объект для терапии [25]. Роль оксидативного стресса показана и при кардиосаркоидозе [27].

Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулёмы могут вырабатывать 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (кальцийтриол), что приводит к гиперкальциемии у (2-10% пациентов) или гиперкальцийурии в (6-30% случаев) и, как следствие, к мочекаменной болезни и почечной недостаточности [2, 19]. Парадоксально, но у многих пациентов уровни витаминов Д и Д<sub>3</sub> снижены в крови.

#### Нарушение функции органов и систем

Патогенез нарушений функции лёгких при саркоидозе имеет различные механизмы. Бронхообструктивный синдром и повышение аэродинамического сопротивления дыхательных путей может быть следствием утолщения стенок бронхов и бронхиол, либо их сдавления увеличенными лимфоузлами [28, 29, 30]. При выявлении бронхообструктивного синдрома следует исключить наличие сопутствующих заболеваний, таких, как ХОБЛ и бронхиальная астма. Рестриктивные изменения при саркоидозе могут быть обусловлены не только с формированием лёгочного фиброза и «сотового лёгкого», но и на стадии формирования гранулём с образованием «саркоидного альвеолита». Достоверная связь установлена между значениями ФЖЕЛ и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом) [31]. Локализация гранулём в миокарде, реже – в пери-, эпи-, эндокарде, в межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах приводит к нарушению сердечного ритма и проводимости, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти [32]. Локализация гранулём в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге приводит к широкому спектру неврологических нарушений — от незначительных до выраженных, которые приводят к инвалидизации пациента [33, 34].

#### Лёгочная гипертензия

Патогенез лёгочной гипертензии при саркоидозе связан с гранулёматозной инфильтрацией легочных сосудов, в том числе капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным веществам и компрессии лёгочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения. В терминальной стадии саркоидоза лёгочная гипертензия связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях [35,36 ].

### 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз встречается во всём мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве по данным на 2012 год соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространённость саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы.



Среди мужчин наибольший показатель распространённости составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского населения [37]. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространённость СОД в Санкт-Петербурге изменялись соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% пациентов [38]. В Омске за период с 2003 по 2011 г. наблюдалось 295 пациентов саркоидозом, все диагнозы у которых были верифицированы, распространённость составила 24,6 на 100 тыс. населения, отношение женщин к мужчинам составляло 1,95. При этом I рентгенологическая стадия заболевания диагностирована у 10,6% пациентов, II стадия — у 75,3% пациентов, III стадия была у 9,3% пациентов, IV стадия — у 4,8% пациентов. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73%) случаях [39]. В Республике Татарстан в 2014 г. распространённость саркоидоза была 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала рентгенологическая стадия I, а синдром Лефгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2% [39]. В Татарстане 1967 по 2023 год было занесено в регистр 3037 случаев саркоидоза, 2094 женщины (68,9%) и 943 мужчины (31,1%). Медиана возраста составила 45 [34;55] лет с пиком заболеваемости в 36-55 лет. Мужчины были значимо моложе женщин. Рост выявления был в 2017 году — 161 пациент, с последующим снижением во время пандемии COVID-19 и восстановлением в последующие годы. Рентгенологическая стадия 0 была у 18 пациентов (0,6%), стадия I — у 1162 (38,3%), стадия II — у 1527 (50,3%), стадия III — у 302 (9,0%), стадия IV — у 28 (0,9%). Синдром Лефгрена был у 387 (12,7%), внелёгочные проявления были у 576 (19,0%). Выявление в разных районах Татарстана имела связь с количеством населения. Биопсия была у 44,7%, до пандемии COVID-19 47,3%, а после — 72,5% [40]. Заболеваемость саркоидозом в Северной Европе колеблется от семи до 19 на 100 000 в год, при этом самая высокая заболеваемость зарегистрирована в скандинавских странах. Данные Шведского национального регистра пациентов оценивают заболеваемость в 11,5 на 100 000, в то время как в Датском национальном регистре пациентов заболеваемость варьировалась от 11,3 до 14,8 на 100 000 в год, с 2001 по 2015 год. Напротив, самые низкие частоты саркоидоза были зарегистрированы в азиатских странах; оценки из Южной Кореи, Малайзии, Тайваня и Японии колеблются от 0,47 до пяти на 100 000. Оценки заболеваемости в Северной Америке составляют 6,8 на 100 000 в Канаде и 7,6–11 на 100 000 в год в США. Остается множество стран, по которым нет информации о саркоидозе [4]. Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6% до 16,1%) с наибольшей частотой среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [41]. В Исландии с 1981 по конец 2021 года идентифицировали 282 расширенные семьи и семь пар братьев и сестер с саркоидозом. В двадцати семьях было пять или более

заболевших. Наиболее распространенными фенотипами саркоидоза были саркоидоз легких (47,6%), глазо-сердечно-кожной и центральной нервной системы (ОССС) (21,6%) и скелетно-мышечного кожного (MSC) (20,9%) [42]. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляла 3,1% [43].

**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

**D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.**

**D86 Саркоидоз**

D86.0 Саркоидоз лёгких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций

Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1\*)

Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2\*)

Саркоидозная (ый):

атртропатия +(M14.8\*)

миокардит +(I41.8\*)

миозит +(M63.3\*)

D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

В представленном проекте МКБ-11 саркоидоз относится к классу:

**Нарушения иммунной системы/Определенные нарушения, связанные с иммунной системой**

4B20.0 Саркоидоз легких

4B20.1 Саркоидоз лимфатических узлов

4B20.2 Саркоидоз пищеварительной системы

4B20.3 Нейросаркоидоз

4B20.4 Окулярный саркоидоз

4B20.5 Кожный саркоидоз

4B20.Y Другой уточненный саркоидоз

4B20.Z Саркоидоз, неуточненный

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования

<b>Стадия</b>	<b>Рентгенологическая картина (первично определяется по рентгенограмме органов грудной клетки)</b>	<b>Частота встречаемости</b>
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	45%
СТАДИЯ II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
СТАДИЯ III	Патология лёгочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром.	5%

Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, более точно характеризует распространенность и характер патологических изменений, чем рентгенографическое исследование. Выявленные при КТ признаки внутригрудного саркоидоза дополняют рентгенологическую стадию болезни. При построении диагноза перечисляются все органы и системы, в которых были обнаружены признаки саркоидоза. Рентгенологическая классификация не может рассматриваться как стадийность клинического течения саркоидоза.

#### **Фенотипы (клинико-патогенетические варианты) саркоидоза**

- 1. По локализации*
  - a. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений
  - b. С преобладанием внелёгочных поражений
  - c. Генерализованный (клинически значимое поражение нескольких систем)
- 2. По особенностям течения*
  - a. С острым началом (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)
  - b. С изначально хроническим течением.
  - c. С фиброзированием
  - d. Рецидив.
  - e. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.
  - f. Саркоидоз, рефрактерный к лечению кортикостероидами системного действия.

#### **Комментарий**

Под генерализованным саркоидозом понимают поражение 2-х и более органов и систем, сопровождающееся клинически значимым нарушением их структуры и/или функции. Саркоидоз всегда является полиорганным, но не всегда эти изменения клинически значимыми. Тяжесть

определяет развитие недостаточности органов или систем. Острое течение саркоидоза по типу синдрома Лёфгрена не является свидетельством генерализованного процесса.

### **Варианты течения саркоидоза**

Варианты течения: спонтанная регрессия; регрессия в процессе лечения; стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии); прогрессирование; волнообразное течение; обострение; рецидив; фиброзирование.

Обострение это реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения, завершившегося исчезновением признаков активности или регрессией процесса;

Рецидив это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год и более после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса [1].

Прогрессирование — ухудшение клинической симптоматики, нарастание изменений в лёгких на фоне увеличения или уменьшения размеров и количества внутригрудных ЛУ на КТ, появление/усиление внелёгочных проявлений саркоидоза, снижение ФЖЕЛ на 10 % и более, снижением DLco на 15% в течение 1 года, формирование легочной гипертензии, повышением уровня АПФ, гиперкальциемия и/или гиперкальциурия [1, 2, 4, 45, 46, 47].

### **Построение диагноза проводится следующим образом:**

1. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При признаках внутригрудного саркоидоза, выявленных на рентгенограмме органов грудной клетки, указывают рентгенологическую стадию (0-IV)
2. Активность  
0 степень (не активный) — бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;  
1 степень (активный) — наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лёфгрена» или «синдром Хеерфордта-Вальденстрёма».
3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, волнообразное, обострение, рецидив.
4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.) [1, 39].
5. Наличие подтверждения диагноза на клеточном или тканевом уровне.

### **Примеры построения диагноза**

#### **Пример 1:**

Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и лёгких, стадия II (МКБ 10 D86.2), активный, прогрессирующее течение. Подтверждённый ВТС биопсией.

#### **Пример 2.**

Саркоидоз генерализованный (D86.8) с поражением лёгких (стадия III), глаз, гиперкальцийурией, кожи. Активный, прогрессирующий. Подтверждён биопсией кожи.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения — острого или хронического. Чаще всего при саркоидозе регистрируется малосимптомное, хроническое течение заболевания. Выделяют общие симптомы, характерные для всех форм саркоидоза, и симптомы поражения отдельных органов и систем [48, 49, 50].

Наиболее выражены и динамичны жалобы пациентов с *синдромом Лёфгрена* (лихорадка, узловатая эритема, двусторонний периартрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя лимфаденопатия корней лёгких, длительность обычно не более 2 месяцев), и с «увеопаротидной лихорадкой» — *синдромом Хеерфордта-Вальденстрёма* (увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)) [51, 52].

**Общие симптомы, характерные для всех локализаций саркоидоза.**

- *Неорганоспецифические проявления*, такие как усталость, тревога, депрессия, боль, когнитивная дисфункция и нейропатия мелких волокон, часто встречаются у пациентов с саркоидозом [41].

- *Слабость, утомляемость*. Частота варьируется от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки слабости FAS (приложение Г2). Следует помнить, что анемия, хроническая сердечная недостаточность, дефицит витамина Д могут встречаться и у больных саркоидозом, определяя наличие слабости и утомляемости, необходимо проведение исследований для их исключения [1, 4, 17].

- *Лихорадка* характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта-Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenström), но возможен и длительный субфебрилитет. Частота лихорадки при саркоидозе варьируется от 20% до 60%.

**Симптомы саркоидоза характерные для поражения отдельных органов и систем**

**Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов**

- *Боль и дискомфорт* в грудной клетке не всегда чётко объяснимы характером и объёмом изменений, выявляемых даже на КТ грудной полости. Отмечены дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вздохнуть полной грудью». Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

- *Одышка* может быть лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она смешанного характера и отражает нарастающие смешанные нарушения внешнего дыхания и снижения

диффузионной способности лёгких. Обструктивные нарушения чаще всего обусловлены сдавлением или деформацией бронхов и редко бывают обратимыми. Объективную оценку степени выраженности одышки проводят с помощью модифицированной шкалы mMRC (приложение Г1).

*Кашель* при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных лимфатических узлов, что сопровождается повышенным давлением на бронхиальную стенку, либо раздражением саркоидными гранулёмами нервных окончаний в стенках дыхательных путей. На поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких и относительно редко - следствием поражения плевры [1, 4, 40, 53].

#### **Клинические проявления саркоидоза внелёгочной локализации**

*Поражения кожи* при саркоидозе встречаются с частотой от 10% до 56% (в России 10-15%).

*Узловатая эритема (erythema nodosum)* представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. В дерме наблюдается периваскулярная гистиоцитарная инфильтрация, признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и инфильтрированы воспалительными клетками, которые распространяются до перисептальных участков жировых долек. Утолщение перегородок обусловлено отёком, кровоизлияниями и нейтрофильной инфильтрацией. Гистопатологическим маркёром узловой эритемы является наличие так называемых радиальных гранулём Мишера (Miescher) - разновидности липоидного некробиоза - которые состоят из хорошо определяемых узловых скоплений мелких гистиоцитов, расположенных радиально вокруг центральной расщелины. *Саркоидных гранулём узловатая эритема не содержит, биопсия её элементов не имеет диагностического значения.* Узловатая эритема может сопровождать некоторые опухолевые процессы, поэтому при дифференциальной диагностике остаётся актуальным онкопоиск.

*Саркоидоз кожи* встречается с частотой 10-30%. Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio* («ознобленная волчанка»), рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.). Этой локализации саркоидозе следует уделять особое внимание (так же как и поражению периферических лимфатических узлов), поскольку в этом случае биопсия позволяет избежать более травматичных процедур. *Lupus pernio* проявляется индуративными бляшками с изменением цвета на носу, щёках, губах и ушах, часто сосуществует одновременно с кистами костей и лёгочным фиброзом. Другие кожные изменения при саркоидозе включают в себя ангиолюпоид Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси, пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, мелкоузловую и крупноузловатую форм, редко — псориазоподобные и язвенные формы, ихтиоз, алопецию, гипер- и гипопигментированные пятна, поражение ногтей. Как правило хронические саркоидные изменения кожи не сопровождаются болью или зудом, не изъязвляются

Различают следующие формы саркоидоза кожи: клинически типичные - кожный саркоид Бека - Саркоидоз также может проявляться аннулярными, индуративными бляшками - *granuloma annulare*. Гистологическая картина саркоидоза кожи характеризуется наличием чётко очерченных эпителиоидноклеточных гранулём, без воспалительной реакции вокруг, без казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса и типа инородных тел; неизменённым или атрофичным эпидермисом. Эти признаки используют при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулёзной волчанки [1, 4, 54]. *Озноблённая волчанка (lupus pernio)* — хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щёк, ушных раковин и пальцев, реже - лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьёзные косметические дефекты. Часто является одной из составляющих хронического саркоидоза с поражением лёгких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям. Поражённые участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще в зимнее время [1, 4, 55].

Специфическими кожными проявлениями у больных саркоидозом является феномен «оживших рубцов», включающий нарастающую гиперемию, уплотнение и болезненность длительно существовавших послеоперационных рубцов и кожных шрамов травматического происхождения может быть, одним из наиболее ранних признаков саркоидоза. Формирование саркоидных гранулём наблюдают в татуированных участках кожи, участках введения гелей и т.д. [56]. Провокатором образования саркоидной реакции может быть установление имплантов молочных желёз [57].

*Поражение органа зрения при саркоидозе* относят к опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку может привести к значительному снижению и потере зрения. *Снижение остроты зрения и/или затуманивание зрения* — могут быть важными признаками саркоидозного увеита, который требует обязательного офтальмологического обследования и активного лечения. Поражение глаз встречается при саркоидозе примерно в 5-25% случаев, из них 70-75% приходится на передний увеит, 25-30% — на задний увеит, реже — поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Увеит является составляющей синдрома Хеерфорда-Валденстрёма. Поражение саркоидозом зрительного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения СГКС. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита без поражения лёгких [1, 4, 58].

*Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ)*, доступных пальпации встречается в 10-25% случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотно-эластической консистенции, не размягчаются и не образуют свищей. Так же могут быть вовлечены ЛУ брюшной полости, преимущественно ворот печени, что обнаруживается при ультразвуковом исследовании лимфатических узлов и/или

компьютерной томографии органов грудной полости. Обнаружение эпителиодноклеточных гранулём при просмотре гистологического препарата удалённого ЛУ требует сопоставления с клиникой и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза, саркоидной реакции и другими гранулёматозами [59].

**Поражение селезёнки при саркоидозе** (от 10% до 40%) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1-5% случаев) — увеличение селезёнки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Спленомегалию выявляют при ультразвуковом исследовании селезёнки, компьютерной томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства и проводят дифференциальную диагностику с неопластическими и инфекционными заболеваниями. В селезёнке могут быть также очаги или фокусы. Поражение селезёнки может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Высокоинформативна игольная биопсия селезёнки под контролем компьютерной томографии или УЗИ, но процедура может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. Умеренная спленомегалия не отягощает течения саркоидоза, тогда как массивная — является угрожающим состоянием и при выраженных системных проявлениях проводят спленэктомию [1, 4, 60, 61].

**Саркоидоз кроветворной системы** встречается редко, подтверждается наличием эпителиодноклеточных гранулём в костном мозге. Одним из проявлений некальцифицирующихся гранулём костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией и цитопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляют при полиорганном саркоидозе [1, 4, ].

**Поражение почек** при саркоидозе встречается у 5-30% пациентов — от субклинической протеинурии до тяжёлого нефротического синдрома и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранулём и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулёмы в почках чаще локализуются в корковом слое. Причиной нефропатии при саркоидозе бывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% пациентов с саркоидозом [1, 4]. Наиболее частым вариантом поражения почек при саркоидозе является гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит, реже встречаются мезангиопролиферативный гломерулонефрит мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений фокально-сегментарный гломерулосклероз, амилоидоз [62, 63].



**Поражение опорно-двигательного аппарата** при саркоидозе встречается часто в виде суставного синдрома, тогда как изолированные поражения костей и мышц — значительно реже. *Суставной синдром* выражен при синдроме Лёфгрена, но может быть самостоятельным синдромом [1, 4]

**Поражение суставов** (голеностопные, коленные, локтевые суставы) при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лёфгрена и достигает 88% при остром течении саркоидоза. Наряду с артритом при саркоидозе описаны периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии.

Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. Дифференциальная диагностика проводится с ревматоидным артритом [64].

**Саркоидоз костей** (от 1% до 39%) чаще проявляется бессимптомным кистозным остеитом малых костей рук и ног. Литические поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. Только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии эпителиоидноклеточного гранулёматоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического саркоидоза. Сцинтиграфическая картина сходна с множественными метастазами в кости злокачественных опухолей.

Выделяют *множественный кистоподобный остит Морозова-Юнглинга* с типичной локализацией — фаланги пальцев кистей и стоп. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического саркоидоза. В большинстве случаев клинических проявлений нет. Диагностика костного саркоидоза основывается на характерных рентгенологических признаках, типичной локализации и сочетании с проявлениями саркоидоза в других органах.

**Поражение костей черепа** встречается редко и проявляется кистоподобными образованиями нижней челюсти, крайне редко — костей свода черепа.

**Поражения позвоночника** проявляются болью в спине, литическими и деструктивными изменениями позвонков, имеют сходство с анкилозирующим спондиллитом.

**Саркоидоз мышц** проявляется образованием узлов, гранулёматозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждают биопсией мышц [1, 4, 65].

**Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости** составляет менее 1% случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. *Синоназальный саркоидоз* проявляется неспецифическими симптомами: заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Эндоскопически выявляют картину хронического риносинусита с узлами на перегородке и/или в носовых раковинах, с образованием корок, могут обнаруживаться

мелкие саркоидозные узелки, чаще на носовой перегородке и верхней носовой раковине. Диагноз требует гистологической верификации.

*Саркоидоз миндалин* может проявляться бессимптомно протекающим одно- или двухсторонним увеличением небных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулёмы.

*Саркоидоз гортани* приводит к дисфонии, дисфагии, кашлю. Обнаруживают отек и эритему слизистой, узелки и узлы. Диагноз подтверждается биопсией. Саркоидоз гортани может приводить к угрожающей для жизни обструкции дыхательных путей.

*Саркоидоз уха* относится к особо редким локализациям заболевания и обычно сочетается с другими локализациями заболевания. Проявляется снижением слуха, звоном в ушах, глухотой, вестибулярными расстройствами. Саркоидоз может вызывать сенсорно-невральную потерю слуха разной степени тяжести. Отмечены случаи с поражением среднего уха и кондуктивной тугоухостью [4, 66, 67].

*Саркоидоз полости рта и языка* встречается не часто и проявляется опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ, как единственного проявления заболевания [1, 4].

*Саркоидоз сердца* (2-18%) является жизнеугрожающим проявлением саркоидоза, он характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. Наблюдение и лечение этих пациентов следует проводить в медицинских учреждениях третьего уровня или федеральных центрах.

*Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия*, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца, требуют ЭКГ и Холтеровского мониторирования сердечного ритма, а также эхокардиографии и магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием.

По клиническим проявлениям выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения. Различают фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1-2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты течения кардиосаркоидоза. Диагноз кардиосаркоидоза должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — эндомикардиальной биопсии. *Лабораторных маркеров*, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует. Наиболее информативными считаются исследование уровня тропонина Т в крови, исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента в крови [1, 4, 68, 69].

*Частота выявления ЭКГ-патологии* достоверно зависит от характера гранулематозного поражения сердца и развития постсаркоидозного склероза: 42% при микроскопическом типе и 77% - при обширной гранулематозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят *сцинтиграфию миокарда* с перфузионными радиофармацевтическими препаратами (Радиофармацевтические средства для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы), МРТ сердца с отсроченным контрастированием, *позитронная эмиссионная томография*, совмещенная с компьютерной томографией миокарда с контрастированием [1, 4, 70].

*Поражение нервной системы при саркоидозе - нейросаркоидоз* встречается в 5-10% случаев, ведение рекомендуется в ЛПУ третьего уровня или федеральных центрах. Неврологические проявления саркоидоза включают не только гранулематозное поражение, но и негранулематозные расстройства, такие как нейропатия мелких волокон (НМВ) и головная боль.

*Гранулематозное поражение нервной системы* клинически проявляется у 5–10% пациентов с саркоидозом и может быть разделено на проявления центральной нервной системы (ЦНС; головной мозг, спинной мозг, черепно-мозговые нервы) и периферической нервной системы. Более чем в 50% случаев это может быть первым симптомом саркоидоза, а в некоторых случаях может оставаться единственным проявлением. Последние исследования показали, что изолированное неврологическое поражение наблюдается в 10–20% случаев. Нейросаркоидоз чаще поражает женщин чаще, чем мужчин.

*Нейросаркоидоз ЦНС.* Поражение ЦНС возникает из-за распространения лептоменингеального воспаления по периваскулярным пространствам, которые являются самыми большими и многочисленными у основания мозга и обеспечивают сообщение между лимфатической жидкостью и паренхимой.

*Краниальная нейропатия.* Наиболее распространенным проявлением нейросаркоидоза является поражение черепных нервов, которая составляет 50% случаев и чаще всего затрагивает лицевой нерв, а затем зрительный нерв. В то время как паралич лицевого нерва обычно проходит в течение нескольких месяцев даже без лечения, оптическая нейропатия, особенно при двустороннем проявлении, может иметь худший прогноз, оставляя пациента с остаточным нарушением зрения. Описана потеря слуха (с участием черепно-мозгового нерва VIII) и лицевой боли/сенсорных изменениях (черепно-мозговой нерв V).

*Асептический менингит*, проявляющийся как лептоменингеальное и реже пахименингеальное воспаление, обычно сопровождается головной болью и краниальными невропатиями, хотя также могут наблюдаться судороги, когнитивные нарушения и нарушение походки. В тяжелых случаях, осложненных гидроцефалией, у пациентов может наблюдаться притупление сознания, что требует

срочной оценки и, возможно, установки шунта, если пациент не реагирует на медикаментозное лечение.

*Внутричерепные паренхиматозные поражения* могут возникать с вовлечением мозговых оболочек или без него и могут проявляться головной болью, судорогами, когнитивными изменениями, нарушением походки и очаговыми сенсомоторными нарушениями в зависимости от локализации поражения. Вовлечение базальных нейроэндокринных структур может привести к гипоталамо-гипофизарной дисфункции, которая часто может быть постоянной. Инсульт встречается редко и может быть вызван периваскулярным воспалением с проникновением в стенки сосудов, васкулитом (редко) или прямой гранулематозной компрессией внутричерепной артерии.

*Поражение спинного мозга* является одним из наиболее тяжелых клинических проявлений нейросаркоидоза, поскольку оно часто может приводить к остаточному парапарезу, сенсорным дизестезиям и дисфункции кишечника/мочевого пузыря. У пациентов обычно наблюдаются подострые сенсорные изменения, трудности при ходьбе и субъективная слабость, хотя мышечная сила часто слегка снижена или нормальна.

*Нейросаркоидоз периферической нервной системы*, поражающий мышечные или крупные (миелинизированные) периферические нервные волокна, встречается редко (хотя субклиническое гранулематозное воспаление мышц было зарегистрировано посмертно) и составляет <2% всех неврологических осложнений. Саркоидозная миопатия обычно проявляется постепенно прогрессирующей слабостью в проксимально-дистальном распределении с периодическим вовлечением шейных, лицевых, бульбарных и дыхательных мышц. Менее распространенные мышечные проявления включают узловую миопатию, острый миозит и дистальное преобладающее проявление, похожее на миозит с включениями.

*Негранулематозные проявления* плохо изучены и потенциально могут быть обусловлены рядом факторов, включая активное воспаление, высвобождение цитокинов и побочные эффекты лекарств. НМВ — это расстройство тонкомиелинизированных Аδ и немиелинизированных С волокон, которое было объективно подтверждено у трети пациентов с системным саркоидозом, хотя частота зарегистрированных симптомов составляет 40–90%. НМВ часто приводит к инвалидизирующим симптомам боли и/или автономной дисфункции, которые мешают повседневной жизни. Симптомы в основном сенсорные (например, боль, онемение, жжение, парестезии)

*Головная боль* часто встречается при гранулематозном поражении ЦНС мозговой паренхимы и мозговых оболочек, а также может быть единственным неврологическим симптомом у пациентов с системным саркоидозом. В этих случаях клиническая картина представляет собой головную боль напряжения, которая не поддается лечению стероидами и описывается как сильная глобальная головная боль, возникающая ежедневно или почти ежедневно. У тех, у кого наблюдаются утренние

головные боли, следует рассмотреть диагноз обструктивного апноэ сна, поскольку среди пациентов с саркоидозом была зарегистрирована более высокая распространенность обструктивного апноэ сна [1, 4, 34, 71].

#### **Поражение органов системы пищеварения.**

*Саркоидоз слюнных желёз* (6%) проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желёз, встречается в составе синдрома — *Хеерфорда-Вальденстрёма*. Следует дифференцировать с изменениями при хроническом сиалоадените, туберкулёзе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена. *Саркоидоз пищевода* крайне редкая локализация. Развиваются тракционные дивертикулы при гранулёматозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода. *Саркоидоз желудка* протекает как гранулёматозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. Показана гистологическая верификация. *Саркоидоз кишечника* как тонкого, так и толстого представлен в литературе описаниями отдельных случаев, подтверждённых гистологическими исследованиями биоптатов. Может сочетаться с ограниченной и массивной абдоминальной лимфаденопатией. Необходимо проведение дифференциальной диагностики с туберкулёзным и нетуберкулёзным микобактериозом.

*Саркоидоз печени* по разным данным встречается с частотой 10-80% и нередко протекает бессимптомно. При клинически значимом поражении выявляют лабораторные признаки синдрома холестаза, гепатомегалию, несколько реже – синдром цитолиза. При морфологическом исследовании ткани печени, полученной при биопсии, констатируют гранулёматозный гепатит, у небольшой части больных – неспецифический реактивный гепатит. Гранулемы обычно формируются в портальных трактах, центральные некрозы выражены минимально и формирующийся на их месте фокальный фиброз незначителен и практически никогда (не более 1%) не приводит к формированию цирроза печени. Саркоидоз печени только в 1% случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии. Приоритетный признак поражения печени при саркоидозе – синдром холестаза, нередко сочетающийся с гепатомегалией и купируемый назначением глюкокортикостероидов [63]. На рентгеновской компьютерной томограмме органов брюшной полости выявляют множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезёнке.

*Поджелудочная железа* поражается редко, изменения могут напоминать рак. У 2/3 пациентов с саркоидозом поджелудочной железы встречается боль в животе. Одним из первых признаков может быть хронически повышенный уровень липазы. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет [1, 4, 72].

**Саркоидоз органов эндокринной системы.** Поражение гипоталамо-гипофизарной области возникает у 2-8% больных с нейросаркоидозом и сопровождается признаками нейроэндокринной дисфункции. Клиническая картина гипопитуитаризма определяется степенью снижения продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, тиреостимулирующего гормона, гормона роста и адренокортикотропного гормона. При этом у ряда пациентов возникает гиперпролактинемия. В типичных случаях гипоталамические нарушения сопровождаются жаждой, полиурией (это может указывать на возникновение несахарного диабета), нарушением терморегуляции, аппетита, сна, снижением либидо. У таких пациентов могут появляться клинические симптомы дисфункции щитовидной железы, надпочечников и половых желез. Может возникать галакторея и аменорея [1, 4].

**Саркоидоз мочеполовых органов у женщин** крайне редок. Саркоидоз мочевыводящих путей проявляется снижением силы струи мочи. Саркоидоз наружных половых органов является очень редким состоянием, проявляется узелковыми изменениями вульвы и кожи перианальной области. Саркоидоз матки наиболее опасно проявляется кровотечением в постменопаузе. Диагноз ставится случайно после гистологического исследования материала, полученного при кюретаже или удалении матки. Поражение фаллопиевых труб при саркоидозе встречался крайне редко у женщин с полиорганным поражением [1, 4].

**Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин** крайне редок.

**Саркоидоз семенника и придатков** схож или может сочетаться с онкопатологией той же локализации, гранулёматозная реакция может сопровождать опухолевый процесс, не являясь признаком саркоидоза. **Саркоидоз предстательной железы** не имеет специфических признаков и создаёт трудности в дифференциальной диагностике с раком простаты, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем ПСА [1, 73].

**Саркоидоз молочной железы** выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Диагностируют при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифицирующихся гранулём. Необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом [1, 4].

**Саркоидоз и беременность.** Саркоидоз нельзя рассматривать, как состояние, которое часто и серьёзно нарушает детородную функцию женщины. В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу. Основными проблемами являются тератогенность проводимой терапии и степень недостаточности органов и систем женщины.

Женщинам с тяжелыми рестриктивными/обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких, саркоидозом детородных органов, почек целесообразно планирование беременности, наблюдение во время беременности и родов в специализированных многопрофильных учреждениях [1, 74].

### **Саркоидоз у детей и подростков**

У детей и подростков старше 4 лет в большинстве случаев проявления саркоидоза не отличаются от взрослых, с преобладанием внутригрудных изменений, чаще это подростки 13 лет и старше. Выделяют так называемый «саркоидоз с ранним началом заболевания» в возрасте 4 лет и моложе, у которых внутригрудные поражения крайне редки, доминирует триада — артрит, увеит и поражения кожи. Это разделение является ключевым в диагностике и дифференциальной диагностике саркоидоза двух возрастных групп [1, 4, 75].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Критерии установления диагноза:

Диагноз саркоидоз устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов лучевых, функциональных, лабораторных и морфологических методов обследования и требует исключения саркоидной реакции и заболеваний со схожими с саркоидозом проявлениями.

Диагноз саркоидоза *верифицируется* на основании данных морфологического исследования тканей при выявлении гранулём без казеозного некроза хотя бы в одном органе или ткани у больного с характерной клинико-рентгенологической симптоматикой. Однако некоторые клинические сценарии (синдром Лёфгрена, синдром Херфордта, ознобленная волчанка и бессимптомная двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия) настолько специфичны, что позволяют поставить предположительный диагноз саркоидоз без морфологического исследования тканей [1, 4, 76, 77].

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Жалобы зависят от варианта течения болезни и локализации процесса. Жалобы и анамнез описаны в разделе «клиническая картина».

### **2.2 Физикальное обследование**

Всем пациентам с саркоидозом рекомендуется проводить физикальное обследования для выявления нарушений всех органов и систем [1, 4].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

Комментарии: При осмотре обращают внимание на изменения кожи, особенно в области старых рубцов и татуировок. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные

периферические лимфатические узлы (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже - локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси (иногда – довольно болезненные). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно у 20% пациентов с саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезёнки. Явные клинические признаки дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии [1, 4].

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

**Общий (клинический) анализ крови** рекомендуется всем пациентам с саркоидозом для оценки активности процесса и ответа со стороны лейкоцитарной формулы [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

Комментарии: При острых вариантах течения саркоидоза выявляет повышение СОЭ. Волнообразные изменения СОЭ или умеренное повышение наблюдается в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения СГКС. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (индекса Кребса).

**Тромбоцитопения** при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [1, 4].

**Оценка функции почек** рекомендуется всем пациентам для оценки возможно вовлечения почек в гранулематоз и изменений, связанных с нарушением кальциевого обмена, при первичной диагностике и при динамическом наблюдении не реже 1 раза в 6 месяцев, включает в себя общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, расчёт скорости клубочковой фильтрации по формулам [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

Рекомендуется проводить исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в крови подросткам и взрослым при первичном выявлении и в динамике с целью оценки активности заболевания [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарии: Норма для активности АПФ в возрасте 6-18 лет – 29-112 Единиц АПФ, в возрасте более 18 лет — 20-70 Единиц АПФ. Клинически значимым является увеличение активности сывороточного АПФ более 150% от верхней границы нормы. Активность АПФ не должна использоваться как



дифференциально-диагностический критерий, а только как маркёр активности саркоидоза. В дальнейшем он может быть измерен в динамике для оценки активности при подозрении на прогрессирование саркоидоза. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют [1, 4].

**Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови пациентам с острым саркоидозом для оценки активности заболевания [1,112,113,114].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

Комментарии: С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления мало репрезентативен как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. В норме менее 5 мг/л. Умеренное повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза. Рекомендуется при остром течении саркоидоза [1,112,113,114].

**Исследование уровней общего кальция в крови и исследование уровня кальция в суточной моче рекомендуется оценивать при выявлении и динамическом наблюдении, как один из критериев активного гранулёматозного процесса [1, 78].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

Комментарии: Гиперкальциемия (5%) при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза. Гиперкальцийурия (25%) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция. У большинства пациентов кальций крови нормальный или может быть снижен, и это нужно учитывать при назначении глюкокортикоидов, вызывающих остеопороз [1, 78].

**Исследование уровней иммуноглобулинов А, М, G в крови. Иммуноглобулины А, М, G — особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Исследование уровня иммуноглобулинов в крови рекомендуется при первичном обследовании для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулём, ОВИН [79, 80, 115,116].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (PPD-Л) рекомендована на этапе первичной диагностики саркоидоза детям до 7 лет для исключения туберкулёза [1, 4].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

Комментарии: Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (проба Манту 2ТЕ) при активном саркоидозе отрицательна по меньшей мере в 80-85% случаев, не получавших системные

глюкокортикостероиды (СГКС). При лечении СГКС пациентов с саркоидозом, ранее инфицированных микобактериями туберкулеза, проба Манту с 2ТЕ может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная чувствительность к туберкулину по результатам пробы Манту с 2 ТЕ (папула 5 мм и более) в случае предполагаемого саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения туберкулёза у детей [1, 4].

**Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении\*\*) рекомендована всем пациентам как обязательная при первичной диагностике саркоидоза с целью исключения активности туберкулезной инфекции [1, 85].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарии: Оценка пробы с АТР имеет следующие значения:

- отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2-3 мм (возможно в виде «синяка»);
- сомнительной – гиперемия любого размера;
- положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

*Примечание:* не рекомендуется проведение пробы с АТР при получении пациентом иммуносупрессивной терапии.

**Исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (квантифероновый тест и T-SPOT.TB/ELISPOT) рекомендовано при отказе от проведения кожных тестов или невозможности их проведения по медицинским показаниям как альтернатива внутрикожным пробам с туберкулезным аллергеном [117,118,119]**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Комментарии: В большинстве случаев результаты внутрикожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным и тестов на высвобождение гамма-интерферона отрицательные [4]. Активность саркоидоза не влияет на результаты IGRA – тестов и пробы с АТР [86]. IGRA обычно предпочтительнее для проверки на латентный туберкулез, поскольку пациенты с саркоидозом часто не реагируют на внутрикожную пробу Манту [87]. При получении положительных результатов туберкулиновых тестов и/или тестов высвобождения гамма-интерферона (IGRA) пациенту показано углубленное обследование у врача-фтизиатра. При исключении локальной формы туберкулеза результат интерпретируется как наличие латентной туберкулезной инфекции, что необходимо учитывать при назначении иммуносупрессивной терапии.

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

Обзорная *рентгенография лёгких* рекомендуется всем пациентам с целью первичной диагностики и определения стадии (согласно классификации внутригрудного саркоидоза). Применение рентгенографии для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения целесообразно только в случаях невозможности проведения КТ. [1, 4, 81, 82].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** На рентгенограмме пациента с внутригрудным саркоидозом в типичных случаях обнаруживают более или менее симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием пациента и распространённостью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина — одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), односторонняя диссеминация, фокусы, участки консолидации или полости [1, 4, 47, 81].

*Компьютерная томография* органов грудной полости рекомендуется всем пациентам с целью первичной диагностики и динамического наблюдения при внутригрудном саркоидозе [1, 4, 81, 82].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии:** *Поражение внутригрудных лимфатических узлов.* Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов центрального отдела средостения, расположенных вдоль трахеи и главных бронхов, и корней лёгких. При рентгенографии органов грудной полости в прямой проекции это проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней лёгких, полициклическостью их контуров. Лимфоузлы переднего и заднего средостения обычно не вовлекаются в патологический процесс, что хорошо видно при исследовании в боковой проекции. При рентгеновской компьютерной томографии лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. При внутривенном контрастировании лимфоузлы равномерно и умеренно накапливают контрастное вещество, что отличает эти изменения от туберкулеза; Нарушения бронхиальной проходимости в результате сдавления бронхов лимфатическими узлами не характерно для саркоидоза. При значительном увеличении лимфоузлов, приводящих к внешней компрессии бронхов, в лёгких крайне редко могут появиться участки гиповентиляции и даже ателектаза. При длительном хроническом течении у трети пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты, которые имеют вид множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов.

*Поражение лёгких.* Характерным признаком саркоидоза являются диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера с полиморфизмом очаговых изменений. При рентгеновской компьютерной томографии органов грудной полости множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междолевых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая их неравномерное («четкообразное») утолщение. Такое распределение очагов на рентгеновской компьютерной томограмме при томографии компьютерной томографии органов грудной полости определяется как перилимфатическое. Изменения традиционно преобладают в средних отделах легких, часто в прикорневой области и сочетаются с утолщением стенок сегментарных бронхов.

Одним из редких проявлений саркоидоза при томографии компьютерной томографии органов грудной полости могут быть участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла различной протяженности и локализации. Частота их составляет 18–83%, они чаще наблюдаются при постановке диагноза, чем на более поздних стадиях течения заболевания. Морфологическим субстратом симптома «матового стекла» является множество мельчайших очагов, неразличимых при КТ как самостоятельные образования или, в более редких случаях, наблюдается истинное «матовое стекло» как проявление диффузного утолщения межалвеолярных перегородок. Со временем изменения могут разрешаться (воспалительные гранулемы), оставаться стабильными или нарастать в результате развития фиброза. В этом случае в зонах матового стекла формируются ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы.

Развитие фиброзных изменений при саркоидозе характеризуется нарастанием ретикулярных изменений, формированием мягкотканых конгломератов с видимыми просветами бронхов, располагающихся вокруг верхнедольковых бронхов, неотделимых от анатомических структур корня. Отличительными признаками заключительной фиброзной стадия внутригрудного саркоидоза являются тракционные бронхоэктазы и сотовое лёгкое в верхних долях легких в сочетании с нарушением архитектоники легких [1, 4, 82].

В настоящее время принято выделять варианты картины саркоидоза на рентгеновской компьютерной томограмме с подразделением их на нефиброзные и фиброзные фенотипы. К нефиброзным фенотипам (вторая и третья рентгенологические стадии заболевания) относятся: множественные перибронховаскулярные, перифиссуральные и субплевральные мелкие очаги; двухсторонние участки консолидации обычно перибронховаскулярной локализации как основной (в сочетании с очагами) или единственный признак; множественные крупные перибронховаскулярные очаги; рассеянные крупные очаги без перибронховаскулярных изменений. К фиброзным вариантам рентгенологической (ВРКТ) картины относят: бронхоцентрическое (перибронхиальное) распределение ретикулярных изменений, иногда в сочетании с участками консолидации, без воздушных полостей; бронхоцентрическое

(перибронхиальное) распределение ретикулярных изменений в сочетании с участками консолидации и наличием воздушных полостей в них; крупные бронхоцетрические конгломераты или патологические образования тканевой плотности в прикорневых отделах. Все фиброзные фенотипы саркоидоза органов дыхания сочетаются с нарушением легочной архитектоники, уменьшением объема (обычно верхних долей), тракционными бронхоэктазами в зонах измененной легочной ткани и, редко, сотовым легким [82]..

Полости наблюдаются при саркоидозе редко (3,4–6,8% случаев), обычно указывая на тяжелый и активный саркоидоз, возникающий либо в результате ишемического некроза, либо васкулита. Полости часто множественные и двусторонние, располагаются в прикорневых отделах легких обычно в области бронхов верхних долей. В большинстве случаев они проявляются как тонкостенные кисты или полости в участках консолидации. Наличие полости при визуализации у пациента с саркоидозом требует исключения сопутствующей инфекции, поскольку первичный полостной саркоидоз встречается редко [1, 4, 83].

*Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов и/или МРТ головного мозга* рекомендуются пациентам с подозрением на саркоидоз сердца и центральной нервной системы с целью уточнения диагноза [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания с поражением лимфатических узлов в специализированных центрах рекомендуют сцинтиграфию лёгких перфузионную с галлия [<sup>67</sup>Ga] цитратом, которая важна для характеристики вовлечения микроциркуляции лёгких и функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого [1,4, 120-124, 126-132].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

*Позитронная эмиссионная томография всего тела с туморотропными РФП (18- Флудезоксиглюкозой [18F])* рекомендуется для уточнения локализации процесса. Интерпретация этих данных требует осторожности, поскольку накопление 18-фтордезоксиглюкозы в лимфатических узлах при саркоидозе может имитировать злокачественное новообразование, и не позволяет отличить саркоидоз от злокачественного новообразования или инфекции [1; 4; 84, 159, 160].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Комментарии: ПЭТ в отдельных случаях позволяет получить дополнительную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) выявить

локализацию повышенной метаболической активности, то есть топографию ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения биопсии, в том числе при саркоидозе сердца [1, 4, 84].

*Эндосонография средостения чреспищеводная и эндосонографическое исследование трахеи и бронхов* — рекомендуются при первичном обследовании пациентов с изменениями внутригрудных лимфатических узлов, как метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарии: Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоехогенная с атипичным кровотоком, часто в крупных узлах определяются септы и сосуды. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.

*Соответствующие методы инструментальной диагностики* рекомендованы пациентам с подозрением на генерализованный или внелёгочный саркоидоз с целью диагностики заболевания: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), МРТ головного мозга, МРТ сердца и магистральных сосудов, эхокардиография, рентгенография поражённой конечности, МРТ кости, МРТ мягких тканей [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарии: Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) помогает выявлять сплено- и гепатомегалии и множественные гипоехогенные образования, которые локализуются как в печени, так и в селезёнке. При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием в структуре печени могут определяться мелкие очаги пониженной плотности. Может также выявляться спленомегалия и увеличение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке, в воротах печени и селезёнки, в перипанкреатической клетчатке. КТ-изменения при гранулёматозных заболеваниях неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При саркоидозе при эхокардиографии обнаруживают единичные очаги в миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться. При магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов в поражённом участке сердца может выявляться увеличение интенсивности сигнала на T-2 взвешенных изображениях и после контрастирования (магнитно-резонансная томография сердца с

контрастированием) на T-1 взвешенных изображениях. В редких случаях на компьютерной томографии сердца с контрастированием саркоидоз сердца может проявляться зонами утолщения миокарда, слабо накапливающими контрастный препарат.

При нейросаркоидозе на МРТ головного мозга выявляется гидроцефалия, расширение базальных цистерн, одиночные или множественные очаги, изоинтенсивные на T-1 взвешенных томограммах и гиперинтенсивные на T-2 взвешенных изображениях с хорошим усилением сигнала после контрастирования (МРТ головного мозга с контрастированием). Типичная локализация саркоидов – гипоталамус и область зрительного перекрёста. Возможны тромбозы сосудов с микроинсультами. МРТ головного мозга особенно чувствительна в выявлении поражения мозговых оболочек.

Саркоидоз костей и суставов проявляется на рентгенографии пораженной части костного скелета и на компьютерной томографии кости и/или сустава в виде кистозных или литических изменений. На МРТ мягких тканей, мышечной системы, костной ткани (одна область) и/или суставов (один сустав) при скелетно-мышечных симптомах выявляют инфильтрацию в мелких и крупных костях, признаки остеонекроза, артрита, инфильтрацию мягких тканей, объёмные образования различной локализации, миопатию и узловые образования в мышцах. [1; 4].

#### **2.4.1 Функциональные методы диагностики**

Всем пациентам на этапе первичной диагностики саркоидоза (вне зависимости от локализации) и в динамике для оценки степени поражения лёгких рекомендуется *исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков* (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и их соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ%). Ключевыми показателями являются ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ%. При ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ% < 70% проводится проба с бронхолитиком короткого действия. Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно — при последующем наблюдении [1, 30, 86]. Измерение *диффузионной способности лёгких* методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DLco) рекомендуется только в условиях пульмонологических или диагностических центрах. DLco, выраженная в процентах, от должных значений является одним из наиболее информативных показателей при определении тактики ведения пациентов с саркоидозом и его динамическом наблюдении. Он важен при назначении лечения и для оценки эффективности проводимой терапии. Значимость проведения исследования неспровоцированных объёмов и потоков и оценки диффузионной способности лёгких определено в работах, где 24-месячное снижение функции легких может быть фактором риска смертности при саркоидозе, независимо от других критериев тяжести состояния. Следует подчеркнуть, что оценка неспровоцированных дыхательных объёмов должна быть проведена всем вновь выявленным пациентам вне зависимости от первичной локализации, поскольку не исключено последующее вовлечение лёгких в процесс [1, 30, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Нарушения газообмена при саркоидозе* оценивают при выявлении и при последующем наблюдении на основании насыщения крови кислородом (сатурация, SaO<sub>2</sub>) посредством пульсоксиметрии в покое, а при необходимости уточнения развития ДН — во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT), рекомендуется на всех этапах выявления и наблюдения за пациентом. Исследование кислотно-основного состояния и газов крови рекомендованы только в условиях ОРИТ [1, 4, 86, 87].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Регистрация электрокардиограммы* рекомендуется в качестве обязательного компонента первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма [1, 4, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

## **2.5. Иные диагностические исследования**

### **2.5.1. Инвазивные методы диагностики**

*Бронхоскопические методы* рекомендованы всем пациентам на этапе первичной диагностики, верификации диагноза и при динамическом наблюдении. При бронхоскопии проводится осмотр бронхиального дерева для выявления типичных эндоскопических признаков саркоидоза и забор биопсийного материала с использованием наиболее оптимального метода: прямая биопсия изменений в бронхах, чрезбронхиальная биопсия лёгкого, тонкоигольная биопсия внутригрудных лимфатических узлов, биопсия под контролем УЗИ, криобиопсия. [1, 4]. Всем больным показано исключение туберкулеза с исследованием патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала и/или промывных вод бронхов на микобактерии туберкулёза (микроскопия, посевы на жидкую среду с применением автоматизированной системы для детекции роста (Bactec MGIT 960, США) и на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-II), определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (микобактерий туберкулеза) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Хирургические диагностические операции* рекомендуются всем пациентам (дети и взрослые) при невозможности трансбронхиальной диагностики для верификации диагноза, принимать решение рекомендуется лечащему врачу во взаимодействии с врачом-эндоскопистом и врачом-хирургом [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**



При получении неинформативных результатов эндоскопическим методами или невозможности их проведения, совместно с врачом-эндоскопистом и врачом-хирургом может быть принято решение о проведении *хирургических диагностических операций* для верификации диагноза. Рекомендуется отдавать предпочтение миниинвазивным методам (видеоторакоскопическая резекция лёгких и биопсия внутригрудных лимфатических узлов) [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Инвазивная диагностика саркоидоза внелёгочной локализации* (биопсия лимфатического узла (периферического), кожи, опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей (подкожные образования), печени и других органов в соответствии с поражением) рекомендуется пациентам с саркоидозом для получения материала поражённого органа. Выбор метода получения материала рекомендуется проводить лечащим врачом совместно с врачом-хирургом [98-102, 126-132].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Объем лабораторного и инструментального обследования и консультации врачей-специалистов представлен в таблице 1 [1, 4].

Таблица 1

**Объем лабораторного и инструментального обследования при первичной диагностике саркоидоза в зависимости от локализации**

Локализация	Объем лабораторного обследования	Объем инструментального обследования	Осмотры врачей специалистов
Обязательный объем обследования при первичной диагностике вне зависимости от локализации саркоидоза	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Общий клинический анализ крови развёрнутый</li> <li>- Анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, мочеви́на, общий белок, С-реактивный белок</li> <li>- Исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента в крови (АПФ)</li> <li>- Исследование уровня общего кальция в крови</li> <li>- Общий (клинический) анализ мочи,</li> <li>- Исследование уровня кальция в суточной моче</li> <li>- Исследование уровней иммуноглобулинов в крови (А, М, G)</li> <li>- Внутрикожные пробы с туберкулезным аллергеном - Расчет скорости клубочковой фильтрации</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Компьютерная томография органов грудной полости ;</li> <li>- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)</li> <li>- Регистрация электрической активности проводящей системы Сердца (электрокардиографическое исследование сердца)</li> <li>- Эхокардиография</li> <li>- Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков - Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией для выявления воспалительных очагов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пульмонолог</li> <li>Фтизиатр</li> <li>Офтальмолог</li> <li>Торакальный хирург для решения вопроса о выборе метода инвазивной диагностики</li> <li>Врач-рентгенолог</li> <li>Врач ультразвуковой диагностики</li> </ul>
Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов	<ul style="list-style-type: none"> <li>- исследование бронхоальвеолярного лаважа;</li> <li>- морфологическое исследование тканей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- пульсоксиметрия</li> <li>- исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков</li> <li>- Исследование диффузионной способности легких</li> <li>- тест с 6-минутной ходьбой (6MWT)</li> <li>- Бронхоскопия</li> <li>- Биопсия легких при бронхоскопии</li> <li>- Биопсия трансторакальная легкого рентгенохирургическая</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пульмонолог</li> <li>Рентгенолог</li> </ul>
Саркоидоз сердца	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Исследование уровня тропонинов I, T крови, Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов с контрастированием</li> <li>- Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пульмонолог</li> <li>Кардиолог</li> <li>Кардиохирург (при решении вопроса о кардиальной биопсии)</li> <li>Аритмолог</li> </ul>

Локализация	Объем лабораторного обследования	Объем инструментального обследования	Осмотры врачей специалистов
	- при наличии показаний – морфологическое исследование тканей	компьютерной томографией миокарда с контрастированием При наличии показаний: - Холтеровское мониторирование сердечного ритма - Эхокардиография	Врач-рентгенолог Врач ультразвуковой диагностики
Саркоидоз нервной системы Центральная нервная система	Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости, При наличии показаний – морфологическое исследование тканей	Магниторезонансная томография головного мозга с контрастированием Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией головного мозга Магнитно-резонансная томография спинного мозга с контрастированием (один отдел)	Невролог Офтальмолог Нейрохирург при показаниях к биопсии
Периферическая нервная система	При наличии показаний – морфологическое исследование тканей	Ультразвуковое исследование спинного мозга Электромиография Диагностическое тестирование при нейропатии мелких волокон	
Саркоидоз почек	Биопсия почек (морфологическое исследование тканей). Микроскопия микропрепарата тканей почки	Компьютерная томография почек и надпочечников Ультразвуковое исследование почек	Нефролог Уролог
Саркоидоз кожи	Биопсия кожи (морфологическое исследование тканей)		Дерматолог Хирург
Саркоидоз периферических лимфатических узлов	Биопсия периферического лимфатического узла (морфологическое исследование тканей) Биопсия лимфатического узла	УЗИ периферических лимфатических узлов Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	Гематолог Иммунолог
Саркоидоз печени	Анализ крови биохимический общетерапевтический (функциональные пробы печени: билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТП, щелочная фосфатаза) Коагулограмма (ориентировочное исследование системы	Ультразвуковое исследование печени Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием -	Гастроэнтеролог Хирург

Локализация	Объем лабораторного обследования	Объем инструментального обследования	Осмотры врачей специалистов
	гемостаза) (при наличии признаков цирроза) Морфологическое исследование тканей печени	- Фиброэластография -Эзофагогастродуоденоскопия	
Саркоидоз органа зрения		- Оптическая когерентная томография спектральной области - Флюоресцентная ангиография, По показаниям: Компьютерно-томографическая ангиография одной анатомической Области Компьютерная томография глазницы с внутривенным болюсным контрастированием - Ангиография с индоцианиновым зеленым	Офтальмолог
Саркоидоз опорно - двигательной системы		Компьютерная томография сустава Компьютерная томография кости Позитронная эмиссионная томография костей, совмещенная с компьютерной томографией всего тела	Ревматолог Ортопед-травматолог

### **2.5.2. Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика саркоидоза рекомендуется на этапе первичной диагностики, при рецидиве, неуклонном прогрессировании процесса, и определяется локализацией процесса, которая может быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз считается «великим имитатором» [1, 88]. В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные проявления.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Диагноз саркоидоза устанавливается и формулируется врачом-пульмонологом медицинской организации 2-3 уровня после проведения обследований.

*Комментарии:*

*Дифференциально-диагностический ряд при выявлении внутригрудной лимфаденопатии*

- Туберкулёз
- Саркоидоз
- Нетуберкулёзный микобактериоз

- Бруцеллёз
- Токсоплазмоз
- Гранулёматозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi)
- Болезнь кошачьей царапины
- Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме
- Лимфогранулематоз
- Неходжкинская лимфома
- Острый лимфобластный лейкоз
- GLUS-синдром (Granulomatous lesions of unknown significance)
- IgG4-ассоциированное заболевание
- Обычная переменная иммунная недостаточность (ОВИН)

*Дифференциально-диагностический ряд при выявлении диссеминированного процесса в лёгких*

- Туберкулёз
  - Саркоидоз
  - Нетуберкулёзный микобактериоз
  - Криптококкоз
  - Аспергиллёз
  - Диссеминации опухолевой природы
  - Гистоплазмоз
  - Кокцидиодомикоз
  - Бластомикоз
  - Pneumocystis carinii
  - Mycoplasma spp.
  - Гиперчувствительный пневмонит
  - Пневмокониозы: бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий
  - Лекарственные реакции
  - Лангергансочелочный гранулематоз (гистиоцитоз X)
  - Аспирация инородных материалов
  - Гранулёматозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулёмы редки)
  - Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония
  - Некротизирующая саркоидная гранулёма
  - Обычная переменная иммунная недостаточность (ОВИН)
- [1, 4, 88].

У детей моложе 5 лет рекомендуется дифференциальную диагностику проводить с увеитами, паротитами, артритом и поражениями кожи различной этиологии [1, 4, 133, 134].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

#### 3.1 Лекарственная терапия

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях рекомендуется сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической («таргетной») терапии.

Рекомендованы две причины для начала активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни, в остальных случаях рекомендуется активное наблюдение, альфа-токоферол, пентоксифиллин\*\*.

Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение [1, 3, 4, 89]. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания рекомендуется активное наблюдение [1, 3, 4, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза

Фармакологический класс	Препараты
Кортикостероиды системного действия	Преднизолон** Метилпреднизолон**
Антиметаболиты	#Метотрексат**
Иммунодепрессанты	#Азатиоприн** #Гидроксихлорохин** #Микофенолата мофетил** #Лефлуномид** #Циклофосфамид**
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	#Пентоксифиллин** #Инфликсимаб** #Адалимумаб**
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома, при синдроме Лёфгрена)	Индометацин Диклофенак** Ибупрофен** Нимесулид

	Эторикоксиб
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб**
Витамины	#Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

*Прим.: лекарственные средства, помеченные знаком «#» применяются не в соответствии с инструкцией к препаратам, поэтому ниже в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях – ссылки на источники приведены в квадратных скобках «[]».*

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным пациентам (детям и взрослым) с установленным диагнозом саркоидоз при отсутствии развития недостаточности органов или систем рекомендуется активное наблюдение с оценкой состояния через 3 месяца [1, 2, 3, 4, 89, 91].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений в качестве альтернативы может быть рекомендовано назначение #альфа-токоферола ацетата 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев или применение #альфа-токоферола ацетата 200-400 мкг 2 раза в сутки в сочетании с #пентоксифиллином\*\* в суточной дозе 400-2000 мкг (в зависимости от переносимости) не менее 6 месяцев. Риск нежелательных реакций на #пентоксифиллин\*\* средний [1, 92, 93, 135-139].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

### **Кортикостероиды системного действия**

СГКС рекомендованы, как препараты первой линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни (критерии прогрессирования см. выше) по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, только при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии *lupus pernio*, угрозе жизни или резком снижении качества жизни. Риск нежелательных явлений высокий. Назначение взрослым преднизолона\*\* (или эквивалентной дозой другого СГКС) рекомендуется ежедневно утром *per os* в начальной дозе 20-40 мг в сутки в течение 4 недель (0,5 мг/кг), затем дозу снижают по 5 мг в месяц (ступенчато) до минимальной поддерживающей дозы (помогающей контролировать симптомы и препятствовать прогрессированию болезни), принимаемой в течение 12-24 месяцев. Через 3 месяца от начала лечения необходимо оценить эффект СГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию [1, 2, 3, 4, 89, 90, 94].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

*Комментарии:* у пациентов, получавших СГКС и закончивших их приём, чаще развиваются обострения (30-80%), чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных пациентов при применении СГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать

качество жизни пациента, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что применение СГКС улучшает отдалённый прогноз жизни пациентов с саркоидозом, уменьшает вероятность развития фиброза. Следует помнить, что возможна рефрактерность к СГКС [1, 2, 3, 4, 89, 90, 94]. Применение СГКС может сопровождаться серьёзными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности [1, 4, 89]. Если развивается индуцированный кортикостероидами системного действия остеопороз рекомендуется применять бифосфонаты с целью лечения остеопороза и профилактики переломов. Иммунодепрессанты (в основном кортикостероиды) используются для лечения саркоидоза сердца в сочетании с электрическими имплантируемыми устройствами, такими как кардиовертер-дефибриллятор, что прежде всего оправдано для предотвращения внезапной смерти вследствие желудочковых нарушений ритма [4].

**Прекращение лечения.** Препараты СГКС следует применять не менее 10-12 месяцев, риск рецидива возрастает к 6-36 месяцу после прекращения терапии, особенно у пациентов с худшим прогнозом и потребностью в СГКС в момент постановки диагноза. О полной ремиссии заболевания можно говорить только через 3 года после прекращения терапии. При отсутствии эффекта от лечения через 3-6 месяцев и при прогрессировании, важно пересмотреть диагноз, исключить инфекционную, в основном туберкулезную природу изменений. При рецидиве саркоидоза после полноценного курса СГКС рекомендованы препараты второй линии, среди которых предпочтение отдаётся метотрексату [1, 2, 3, 4, 89, 90, 94].

#### **Ингаляционные глюкокортикостероиды**

Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении саркоидоза не рекомендуются в качестве основной терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только лёгочным заболеванием. Ингаляционные глюкокортикостероиды могут быть назначены при выраженном кашлевом синдроме [1, 4], а также при саркоидозе гортани [1, 4]. Сочетание ингаляционных глюкокортикостероидов с бронхолитиками (лекарственные препараты из групп R03AK адренергические средства в комбинации с глюкокортикостероидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств и R03AL адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с кортикостероидами по кодам АТХ классификации) рекомендуются только при доказанном по исследованию неспровоцированных дыхательных объемов и потоков обратимом после бронхолитика короткого действия бронхообструктивном синдроме или при сопутствующих бронхообструктивных заболеваниях. Их влияние на течение саркоидоза не доказано, тогда как они сами могут вызывать нежелательные явления [140].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**



### **#Метотрексат\*\***

До начала лечения #Метотрексатом\*\* (МТТ\*\*) рекомендовано провести анализ крови биохимический общетерапевтический: определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ крови развернутый. В ходе лечения каждые 1-3 месяца рекомендуется повторять общий (клинический) анализ крови биохимический общетерапевтический. Применение МТТ\*\* сопровождается рисками развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в лёгких, лейкопении, инфекций. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан [1,4, 144].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#Метотрексат\*\* (МТТ\*\*) — структурный антагонист дигидрофолатредуктазы — рекомендуется (детям и взрослым) как лечение второй линии при рефрактерности к кортикостероидам системного действия, при побочных реакциях, вызванных кортикостероидами системного действия, как средство снижения дозы кортикостероидов системного действия, и как лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с кортикостероидами системного действия при верифицированном саркоидозе. Рекомендован приём внутрь в дозе 10-15 мг 1 раз в неделю. Обладает тератогенностью, противопоказан при беременности [141-144].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Взрослым при нейро- и кардиосаркоидозе рекомендован прием #метотрексата\*\* до 25 мг в неделю [161-164].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

Одновременно с приёмом МТТ\*\* рекомендуют приём внутрь #фолиевой кислоты\*\* в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее, чем через 24 часа после приёма МТТ\*\*). Длительность терапии от 6 месяцев и более [95, 96, 97].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **#Азатиоприн\*\***

#Азатиоприн\*\* рекомендован для пациентов 3х лет и старше в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки в течение не менее 6 месяцев. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии [1,4, 145-150].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **#Лефлуномид\*\***

Рекомендован лицам 18 лет и старше, как препарат второй линии в дозе 10-20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 месяцев от начала приёма. Обладает тератогенностью, противопоказан при беременности. Общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический (оценка функции печени и почек) должны быть проведены до начала лечения и каждые 1-3 месяца лечения #лефлуномидом\*\* [1,4, 151].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **#Микофенолата мофетил\*\***

Рекомендуется назначать лицам 12 лет и старше (площадь тела 1,25 м<sup>2</sup>) начиная с 500 мг два раза в день и затем увеличивают до 750-1000 мг 2 раза в день [3;] как препарат второй линии при саркоидозе лёгких, а при саркоидозе кожи в виде монотерапии и в сочетании с СГКС [163]. #Микофенолата мофетил\*\* у каждого пятого пациента может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе – общий (клинический) анализ крови развернутый должен проводиться регулярно [1,4, 152, 153].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **#Циклофосфамид\*\***

Рекомендован как препарат второй линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам в дозе 500-1000 мг внутривенно каждые 3-4 недели [1,4, 154]. Среди всех иммунодепрессантов при саркоидозе наиболее часто сопровождается развитием инфекционных осложнений.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **#Гидроксихлорохин\*\***

Рекомендован как препарат второй линии при кожном и неврологическом саркоидозе, гиперкальциемии, а также саркоидозе лёгких, в случаях рефрактерных к другим видам терапии.

#Гидроксихлорохин\*\* разрешён с 6 лет и старше, начинают с дозы в 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки. Курс лечения 6-12 месяцев. При подкожном саркоидозе #гидроксихлорохин\*\* рекомендован как вариант начальной терапии, а при саркоидозе орбиты – в сочетании с СГКС. Из-за риска ретинопатии препарат не рекомендуется для лечения саркоидоза глаз. Риск ретинопатии зависит от суточной дозы и продолжительности применения. Относится к

препаратам, удлиняющим интервал QT, рекомендуется регулярный ЭКГ-мониторинг интервала QT (Регистрация электрокардиограммы). Противопоказан при беременности [1, 4, 98, 99, 152].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **#Пентоксифиллин\*\***

Рекомендуется взрослым пациентам с саркоидозом легких в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе, при постепенной отмене СГКС. Влияние #пентоксифиллина\*\* на повреждение лёгких показано в экспериментах за счёт ингибирующего воздействия на окислительный стресс, гипоксию и аутофагию [100]. Он достоверно снижает уровни ФНО-альфа и С-реактивного белка [101, 102, 103]. Рекомендуется в сочетании с #витамином Е и в виде монотерапии [1,103]. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушении сна носят нетяжёлый, иногда преходящий характер, чаще развиваются в первый месяц его применения

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

Комментарии: режимы дозирования:

- в мировой практике рекомендован при лёгочном саркоидозе 1200 мг в 3 приёма per os [4];
- при стероидзамещающей терапии – до 2000 мг в сутки [137];
- 600 мг в сутки per os при саркоидозе лёгких с лёгочной гипертензией [172];
- в комбинации с #витамином Е при впервые выявленном саркоидозе I—III рентгенологической стадии per os в дозе 600 мг в сутки однократно или в 3 приема, #витамин Е в дозе 400 МЕ в сутки в 2 приема [103, 171],
- в комбинации с #витамином Е и #гидроксихлорином — per os в дозе 600 мг в сутки однократно, витамин Е в дозе 600 мг в сутки, гидроксихлорохином per os в дозе 200 мг в сутки при саркоидозе органов дыхания I-II стадии [170]

### **Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты**

Рекомендуются как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и/или артритах при наличии выраженного болевого синдрома в качестве симптоматических средств, дозируемых согласно инструкции к соответствующему лекарственному препарату (см. таблицу 2). Длительность приёма обычно определяется симптомами [1, 4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **#Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)**

Рекомендуется взрослым пациентам как препарат первой линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем. Эмпирически подобранная доза #витамина Е 200-400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования. Препарат

рекомендован одновременно с другими препаратами, в том числе с кортикостероидами системного действия для снижения оксидативного стресса. Возможны аллергические реакции [1, 4, 93, 165].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

### **Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)**

Не рекомендуются для широкого клинического применения. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) (*#инфликсимаб\*\* и #адалимумаб\*\**) рассматриваются, как препараты третьей линии при легочном саркоидозе. Рекомендуется назначать только при рефрактерном к другим методам лечения саркоидозе в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога. Наибольшую доказательную базу имеет *#инфликсимаб\*\** в виде внутривенной инфузии, которую начинают взрослым и детям с 3 мг/кг или 5 мг/кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделе, после которых пациенты получают инфузию каждые 4, 6 или 8 недель. *#Адалимумаб\*\** рекомендован взрослым и детям в дозе 40 мг в неделю. Другие ингибиторы ФНО-α имеют недостаточный опыт применения [4]. Препараты этой группы сами могут быть причиной развития саркоидной реакции [151].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Антифибротическая терапия** рекомендуется только взрослым (детям прием противопоказан) при неэффективности кортикостероидов системного действия препаратов второго ряда, при нарастании респираторных симптомов, прогрессировании фиброзных изменений при компьютерной томографии органов грудной полости (тракционных бронхоэктазов или «сотового лёгкого»), ухудшении функциональных показателей в течение 1 года наблюдения (с абсолютным снижением ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  и абсолютным снижением DLco (с поправкой на уровень Hb)  $\geq 10\%$ ) и формированием легочной гипертензии [2,4]. Рекомендации по применению антифибротических средств разных классов [173-175] (АТХ: Другие ингибиторы протеинкиназ, Другие иммунодепрессанты, Муколитические препараты) основаны на обобщённых данных пациентов с прогрессирующим лёгочным фиброзом при разных заболеваниях [104].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **3.2 Эфферентные методы терапии**

**Плазмаферез** рекомендуется при хроническом, рефрактерном к СГКС саркоидозе. Метод улучшает микроциркуляцию, деблокирует клеточные рецепторы и стабилизирует клеточные мембраны, что приводит к повышению чувствительности «клеток-мишеней» к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс с

замещением изотоническим раствором натрия хлорида\*\* 1:1. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами [1, 2, 105, 106, 166].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Рекомендуется *экстракорпоральная модификации лимфоцитов крови* (иммунофармакотерапия, экстракорпоральное воздействие на кровь и трансфузиологические пособия) - метод, позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза, способствует достижению ремиссии у наиболее тяжелой категории пациентов. На курс проводится не менее 2-х процедур с 10-дневным перерывом между ними [1, 2, 106, 166].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### **3.3 Трансплантация**

Рекомендуется трансплантация лёгких при терминальных стадиях саркоидоза лёгких (стадия IV, лёгочный фиброз). Пациенты с прогрессирующим саркоидозом, резистентным к терапии, ограничением физической активности III/IV ФК по NYHA, гипоксемией в покое, легочной гипертензией также могут быть рассмотрены как кандидаты на трансплантацию легких [1, 4, 107, 108, 167]..

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Трансплантация сердца рекомендована при кардиосаркоидозе у взрослых с поражением миокарда и/или рефрактерными нарушениями ритма, а также трансплантация печени при тяжёлом поражении [1, 4, 107, 108, 155-157].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

### **3.4 Другие методы лечения**

*Дыхательная недостаточность.* Рекомендуется дифференцированный подход к лечению пациентов с дыхательной недостаточностью на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. Бронхолитическая терапия может быть рекомендована только при доказанном бронхообструктивном синдроме [168]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

При саркоидозе, осложненном дыхательной недостаточностью, наличии ограничительных нарушениях вентиляции и десатурации рекомендуется низкопоточная оксигенация крови, а в тяжелых случаях - неинвазивная искусственная вентиляция лёгких до достижения  $SpO_2 > 90\%$  [1, 4, 169].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Лёгочная гипертензия.* При саркоидозе, осложненном лёгочной гипертензией, не связанной с гипоксемией, рекомендуется назначение таких препаратов, как илопрост, бозентан\*\* и силденафил (с осторожностью с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией) [2,4,122] в соответствии с клиническими рекомендациями по легочной артериальной гипертензии.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Немедикаментозные методы лечения* рекомендованы всем пациентам и включают в себя программы повышения физической активности пациентов в залах и бассейнах, общие программы физической и психологической реабилитации, занятия в группах поддержки пациентов, мультидисциплинарные программы по лечению боли и нарушений сна, консультации и наблюдение медицинского психолога [1,2,4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Разгрузочно-диетическая терапия (РДТ)* рекомендована пациентам на ранних стадиях саркоидоза при наличии ожирения. Методика А.Н. Кокосова и С.Г. Осинина предусматривает *подготовительный период – 3-7 дней, лечебное голодание – 7-14 дней, восстановительный период – 7 дней.* Метод РДТ, активируя процессы саморегуляции в организме пациента по механизму эустресса, обладает саногенетическим действием. Под воздействием 14-дневного курса РДТ у большинства пациентов с саркоидозом легких наблюдается улучшение клинико-рентгенологической картины и коррекция иммунного статуса. На фоне РДТ отмечается повышение уровня антиоксидантов. Грамотное сочетание разгрузочно-диетической терапии (РДТ) с методами доказательной медицины позволяют оптимизировать конечные результаты лечения саркоидоза [1, 109, 110]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Утверждённой и проверенной программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом не разработано. Пациентам, перенесшим саркоидоз, рекомендуются следующие компоненты реабилитации: лечебный режим, диетотерапию, физическую реабилитацию (активную и пассивную), респираторную физиотерапию, психодиагностику и психокоррекцию, профилактику и коррекцию

сопутствующей патологии, обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни). Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности [1, 2, 4, 17, 111, 158].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Меры по профилактике саркоидоза неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания. Профилактика развития осложнений и последствий саркоидоз состоит в его раннем выявлении и рациональном лечении. Диспансерное наблюдение за пациентами с торакальными локализациями саркоидоза осуществляет врач-пульмонолог, при генерализованных формах и/или изолированных внеторакальных локализациях диспансерное наблюдение осуществляется врачом -пульмологом и врачом специалистом по соответствующей локализации саркоидоза.

Всем пациентам с саркоидозом рекомендовано пожизненное диспансерное наблюдение с учетом течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений у пациента [1,2,4].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Комментарии: Режим диспансерного наблюдения за пациентами саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений. Проведение медицинских осмотров и диспансеризация в установленном порядке, назначение по их результатам, в случае необходимости, дополнительных медицинских мероприятий, в том числе установление диспансерного наблюдения, проводится врачом-терапевтом и иными специалистами по показаниям с учетом объема поражения и наличия осложнений, коморбидной патологии.

Порядок диспансеризации предложен авторами данных рекомендаций.

Впервые выявленным пациентам в первый год болезни и при сохранении активности процесса рекомендовано наблюдение каждые 3 месяца, при стабилизации процесса во 2-й год – каждые 6 месяцев, в последующие годы – 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение 2-х лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется наблюдение рекомендуется каждые 3 месяца в течение 2-х лет, затем, при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение 2-х лет, затем 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно

## **5.1 Вакцинация**

Пациенты с саркоидозом относятся к группе иммунокомпрометированных и с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения инфекций вакцинация плановая, экстренная, также как и постконтактная, проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [Приказ МЗ РФ от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» и методические указания МУ 3.3.1.1095—02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок» и другими нормативными документами Минздрава России с учетом периода заболевания и получаемой терапии.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Плановая госпитализация пациентов с саркоидозом показана на этапе первичной комплексной, в том числе инвазивной, диагностики, для подбора начальной терапии.

Экстренная и(или) неотложная госпитализация показана пациентам с острым прогрессирующим саркоидозом и развитием осложнений (дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца) и иных состояний больного, требующих неотложных лечебно-диагностических мероприятий и (или) круглосуточного наблюдения для оказания неотложной помощи и проведения интенсивной терапии.

3) В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов саркоидозом проводится в амбулаторных условиях [1; 4].

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) Завершение диагностического процесса и установление клинического диагноза
- 2) Назначение лечения с учетом клинического диагноза, состояния пациента, особенностей течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений заболевания и результатов проводимого лечения
- 3) Достигнута компенсация острого состояния и осложнений саркоидоза, который были причиной госпитализации [1,4].

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Дополнительная информация отсутствует



### Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен первичный осмотр, включая сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, общий физикальный осмотр	Да/Нет
2.	Выполнена пульсоксиметрия	Да/Нет
3.	Выполнена обзорная рентгенография легких в прямой и правой боковой проекции	Да/Нет
4.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия)	Да/Нет
5.	<p>Выполнены</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. общий (клинический) анализ крови развернутый,</li> <li>2. определение активности аланинаминотрансферазы в крови</li> <li>3. определение активности аспартатаминотрансферазы в крови,</li> <li>4. исследование уровня общего кальция в крови и исследование уровня кальция в моче,</li> <li>5. исследование уровня креатинина в крови</li> <li>6. Исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента в крови</li> </ol>	Да/Нет
6.	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (селезенки, печени, почек, щитовидной железы, периферических лимфатических узлов) вне зависимости от локализации выявленного процесса	Да/Нет
7.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости	Да/Нет
8.	Проведена иммунодиагностика - внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном рекомбинантным или исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	Да/Нет
9.	Проведена регистрация электрокардиограммы	Да/Нет
1	Проведена оценка общих иммуноглобулинов в сыворотке крови (ИГА, ИГМ, ИГГ) при выявлении (исключение ОВИН)	Да/Нет

1	При затруднении установления клинического диагноза и тактики ведения проведена врачебная комиссия (консилиум), для определения необходимости гистологического подтверждения, тактики лечения	Да/Нет
12.	Достигнуто улучшение или стабилизация состояния пациента	Да/Нет
1	Осуществление диспансерного наблюдения в установленном порядке с соблюдением периодичности и длительности диспансерного наблюдения.	Да/Нет

## Список литературы

1. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. 416 с.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 806–833. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(2):736-55. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>. PMID: 10430755.
4. Bonella F., Culver D.A., Israël-Biet D. eds. Sarcoidosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; <https://doi.org/10.1183/2312508X.10031020>].
5. Саркоидоз / Под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. СССР–ВНР. М.:Медицина, 1982. 296 с.
6. Rossides M., Kullberg S., Arkema E.V. History and familial aggregation of immune-mediated diseases in sarcoidosis: a register-based case-control-family study. *Chest*. 2024 Jun 8:S0012-3692(24)00691-3. doi: 10.1016/j.chest.2024.05.014. Epub ahead of print.
7. Patasova K., Chuguima O., Kullberg S., Padyukov L., Rivera N. Sarcoidosis shares susceptibility loci with autoimmune disorders and cancers. *European Respiratory Journal* 2024; 64(suppl 68): PA2490; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA2490>
8. Chiriaco M., De Matteis A., Cifaldi C., Di Matteo G., Rivalta B., Passarelli C., Perrone C., Novelli A., De Benedetti F., Insalaco A., Palma P., Finocchi A. Characterization of AR-CGD female patient with a novel homozygous deletion in CYBC1 gene presenting with unusual clinical phenotype. *Clin. Immunol.* 2023 Apr 11:109316. doi: 10.1016/j.clim.2023.109316.
9. Zhao M.M., Du S.S., Li Q.H., Chen T., Qiu H., Wu Q., Chen S.S., Zhou Y., Zhang Y., Hu Y., Su Y.L., Shen L., Zhang F., Weng D., Li H.P. High throughput 16SrRNA gene sequencing reveals the correlation between *Propionibacterium acnes* and sarcoidosis // *Respir. Res.* 2017; 18(1): 28. doi: 10.1186/s12931-017-0515-z.
10. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic sarcoidosis associated with exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-Year-Old Man. *Eur. J. Case. Rep. Intern. Med.* 2018;5(10):000942. doi: 10.12890/2018\_000942.
11. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pulm. Med.* 2016; 16(1): 165. DOI: 10.1186/s12890-016-0332.
12. Spagnolo P., Culver D.A. More evidence that sarcoidosis is a host disease, and the identity of the aetiological triggers is irrelevant. *Eur. Respir. J.* 2024; 64: 2402051. DOI: 10.1183/13993003.02051-2024
13. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогения. *Практическая пульмонология*, 2017; 1: 46-50.
14. García Ródenas M.D.M., Gayá García-Manso I., García Sevilla R. Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment. *Med. Clin. (Barc)*. 2019 Jan 2. pii: S0025-7753(18)30750-4. doi: 10.1016/j.medcli.2018.11.021

15. Coelho R.R., Pires Xavier S., Brandão J.R., Furtado I. From fibrosis to granuloma: drug induced systemic sarcoidosis-like reaction after rituximab in a patient with primary Sjögren's Syndrome. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2024;11(12):005070. doi: 10.12890/2024\_005070.
16. Holas P., Figueira-Putresza E., Domagala-Kulawik J. Coping styles with stress and its relations to psychiatric and clinical symptoms in patients with sarcoidosis: A latent profile analysis. *Respir. Med.* 2023;211:107171. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107171.
17. Drent M., Russel A.M., Saketkoo L.A. ... Vizel A.A. et al. Breaking barriers: holistic assessment of ability to work in patients with sarcoidosis / M. Drent, A. M. Russell, L. A. Saketkoo [et al.] ... A. A. Vizel. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2024; 12(11): 848-851. – DOI 10.1016/s2213-2600(24)00297-2.
18. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment // *Chest*. 2018; 153(6): 1432-1442. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.030
19. Yu K., Li W., Long W., Li Y., Li Y., Liao H., Liu J. Proteome-wide mendelian randomization identifies causal plasma proteins in interstitial lung disease. *Sci. Rep.* 2025;15(1):2293. doi: 10.1038/s41598-025-85338-y.
20. Bergantini L., Spalletti M., d'Alessandro M., Genovese M., Masotto E., Cameli P., Prasse A., Bargagli E. Predictive role of natural killer cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis. *Pulmonology*. 2024 Jan 5:S2531-0437(23)00237-4. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.009.
21. Arkema EV, Sachs MC, Dominicus A, Eklund A, Smed-Sörensen A, Grunewald J, Blomberg A. Inflammatory plasma protein levels are elevated years before sarcoidosis diagnosis: a nested case-control study in Sweden. *Eur. Respir. J.* 2024 Sep 26;64(6):2400277. doi: 10.1183/13993003.00277-2024.
22. Dubaniewicz A. "Danger theory" as a common mechanism of sarcoidosis induction by infectious and non-infectious factors - a role of environmental factors and autoimmunity. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2018; 44(261): 97-100.
23. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W.M. Animal models of sarcoidosis // *Cell. Tissue. Res.* 2017; 367(3): 651-661. doi: 10.1007/s00441-016-2526-3.
24. Dubaniewicz A. Mycobacterial heat shock proteins in sarcoidosis and tuberculosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Mar 7;24(6):5084. doi: 10.3390/ijms24065084.
25. Habib I., Jawed J.J., Nasrin T., Shaikh S. Briefing of pulmonary sarcoidosis: Reduction-oxidation, misleading and possibilities. *Indian J. Tuberc.* 2025; 72(1):103-111. doi: 10.1016/j.ijtb.2024.07.003.
26. Jouni H., Chareonthaitawee P. Unraveling inflammation and oxidative stress in cardiac sarcoidosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017; 10(12). pii: e007287. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007287
27. Ruža I., Lucāne Z. Serum and urinary calcium level in Latvian patients with sarcoidosis. *Reumatologia*. 2018;56(6):377-381. doi: 10.5114/reum.2018.80715.
28. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Богородская Е.М. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространённых поражениях иной природы: Пособие для врачей. МЗ РФ, ММА им.И.М.Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. М. 1998. 32 с.
29. Torregiani C., Reale M., Confalonieri M., Dore F., Crisafulli C., Baratella E., Salton F., Confalonieri P., Ruaro B., Maiello G. Cardiopulmonary exercise testing complements both spirometry and nuclear imaging for assessing sarcoidosis stage and for monitoring disease activity. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024;41(1):e2024017. doi: 10.36141/svdld.v41i1.15125.
30. Sharp M., Psoter K.J., Mustafa A.M., Chen E.S., Lin N.W., Mathai S.C., Gilotra N.A., Eakin M.N., Wise R.A., Moller D.R., McCormack M.C. Pulmonary sarcoidosis: differences in lung function change over time. *Thorax*. 2024 Jun 21;thorax-2023-221309. doi: 10.1136/thorax-2023-221309.
31. Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? *Ann. Am. Thorac Soc.* 2024 Feb;21(2):204-205. doi: 10.1513/AnnalsATS.202311-954ED.

32. van der Velde N., Poleij A., Lenzen M.J., Budde R.P.J., Brabander T., Miedema J.R., Schinkel A.F.L., Michels M., Hirsch A. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre. *Neth. Heart J.* 2025 Jan 9. doi: 10.1007/s12471-024-01925-0. Epub ahead of print.
33. Титова Е.Ю., Иргалиева Д.Р., Рачина С.А., Мирзахамидова С.С., Васильева И.С., Хеватхантхириге Г.И. Нейросаркоидоз — клиничко-диагностические аспекты. Лечение пациента с нейросаркоидозом: клинический случай. *Коморбидная неврология.* 2024; 1 (2): 71–80. <https://doi.org/10.62505/3034-185x-2024-1-2-71-80>
34. Kouranos V., Sharma R., Wells A., Singh-Curry V. Cardiac sarcoidosis and neurosarcoidosis - multidisciplinary approach for diagnosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2024 Jul 4. doi: 10.1097/MCP.0000000000001097. Epub ahead of print.
35. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869\_0189\_2016\_26\_6\_725\_735.
36. Price L.C., Kouranos V., Baughman R., Bloom C. et al. Use of pulmonary arterial hypertension therapies in patient with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024;41(1):e2024024. doi: 10.36141/svdl.v41i1.15515.
37. Русаков Н.В., Мухин Н.А., Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. *Гигиена и санитария.* 2012; 4: 16-18.
38. Баранова О.П., Рефицкая Н.В., Степаненко Т.А., Александрова Н.И., Попова С.Г. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998-2008). Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009. Реф. 244: 216-217.
39. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., Пьянникова Н.Г., Капустьян О.В., Капралов Э.А., Бунова С.С., Гасаненко Л.Н. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6(2): 42-46.
40. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Шаймуратов Р.И., Тихонов А.В., Абашев А.Р., Визель Л.А. Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан. *Пульмонология.* 2024; 34 (4): 487–497. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-487-497
41. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review // *Respir Med.* 2018 Dec 13. pii: S0954-6111(18)30394-9. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
42. Stefansson K., Árnadóttir B., Jónsson J.G. et al. POS0871 Heritability and phenotypic variation of sarcoidosis in the Icelandic population. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:856-857.
43. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8(5): 18-26.
44. Визель А.А., Горблянский Ю.Ю., Илькович М.М., Баранова О.П., Петров Д.В., Сперанская А.А., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Федотов В.Д., Шмелёв Е.И. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения//*Практическая пульмонология* | 2021; 1: 61-72.
45. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН.* 2012; 5: 30-37.
46. Илькович М.М., Баранова О.П., Сперанская А.А., Сесь Т.П. Саркоидоз органов дыхания // Глава 3. Гранулематозы /монография «Диффузные паренхиматозные заболевания легких» под редакцией М.М. Ильковича. – Москва: ГЕОТАР Медиа, 2021. – С. 219-296.
47. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Амиров Н.Б., Визель Л.А. Фиброзирующий лёгочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии. *Вестник современной клинической медицины.* 2024; 17(5): 7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16

48. Берг Е.Е., Кудрявцев И.В., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Особенности течения и диагностики хронического саркоидоза. Трансляционная медицина. 2024; 11(1): 6-18. DOI 10.18705/2311-4495-2024-11-1-6-18.
49. Пономарева Л.А., Панченко Л.А., Пономарев А.Б., Попова Е.Н., Путинцев Ю.В. Генерализованный саркоидоз и тяжелая тромбоцитопеническая пурпура: клиническое наблюдение и обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 6-10. DOI 10.47407/kr2020.1.2.00011.
50. Сперанская А.А., Баранова О.П., Кудряшова Т.Г., Ярцева Е.Э. Клинико лучевые особенности саркоидоза органов дыхания у лиц молодого возраста. Визуализация в медицине. 2022; 4(1): 16-25.
51. Martins F., Martins M., Malheiro R. Löfgren Syndrome: A mosaic of sarcoidosis phenotypes. Cureus. 2024; 16(1): e52317. doi: 10.7759/cureus.52317.
52. Mpika G.S.M., Koumeka P.P., Amro L. Multisystemic sarcoidosis revealed by a Heerfordt syndrome: case report. Pan. Afr. Med. J. 2022;42:159. doi: 10.11604/pamj.2022.42.159.34073.
53. Rasheed A.Z., Metersky M.L., Ghazal F. Mechanisms and management of cough in interstitial lung disease. Expert Rev Respir Med. 2023; 17(12): 1177-1190. doi: 10.1080/17476348.2023.2299751.
54. Самцов А.В., Крюков Е.В. Саркоидоз кожи как междисциплинарная проблема . Вестник Российской академии медицинских наук. 2024; 79(1): 5-14. DOI 10.15690/vramn11602.
55. Damsky W., King B. Cutaneous sarcoidosis: clinical and pathologic features, molecular pathogenesis, and treatment. Clin. Dermatol. 2024 Dec 16:S0738-081X(24)00282-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2024.12.017. Epub ahead of print.
56. Roohaninasab M., Shakoei S., Goodarzi A., Mansouri P., Nikkhah F. A Systemic sarcoidosis revealed by sarcoidal granulomatous reaction after tattooing. Iran J Public Health. 2024;53(10):2382-2384. doi: 10.18502/ijph.v53i10.16726.
57. Van Bockstal M.R., Libbrecht L., Dubail A., Berlière M., Galant C. Breast-implant Related Silicone Lymphadenopathy: Asteroid Bodies do not Always Equal Sarcoidosis! Int. J. Surg. Pathol. 2023;31(6):1099-1104. doi: 10.1177/10668969221129890.
58. Reid G., Williams M., Compton M., Silvestri G., McAvoy C. Ocular sarcoidosis prevalence and clinical features in the Northern Ireland population. Eye (Lond). 2022;36(10):1918-1923. doi: 10.1038/s41433-021-01770-0.
59. Wagle L., Timshina A., Regmi R. et al. Sarcoidosis with generalized lymphadenopathy: a clinical mimic of lymphoma. Cureus. 2025; 17(1): e78049. DOI 10.7759/cureus.78049.
60. Harper L.J., Tauquir A., Huang S., Wang X., Schupp J.C., Baughman R., Culver D.A. Comparison of organ involvement clusters in black and white american sarcoidosis patients from a prospectively collected patient registry. Respir. Med. 2024 Mar 25:107605. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107605. Epub ahead of print.
61. Галлямов Э. А., Шалыгин А. Б., Кихляров П. В., Горбачева И. В., Гадлевский Г. С., Гололобов Г. Ю., Овчинникова У. Р., Бурмистров А. И., Чичерина М. А. Лапароскопическая спленэктомия при изолированном саркоидозе селезенки. Клинический случай. Хирургическая практика. 2023;8(1):30— 41. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2023-1-3>.
62. Dirim A.B., Süleymanova V., Hürdoğan Ö., Oto Ö.A., Artan A.S., Öztürk S., Özlük Y., Kiliçaslan I., Yazici H. Clinicopathological features for the prediction of immunosuppressive treatment responses in sarcoidosis-related kidney involvement: a single-center retrospective study. Turk. J. Med. Sci. 2024;54(6):1252-1264. doi: 10.55730/1300-0144.5907.
63. Dvoretzky L., Sidoruk N., Krivushkin S., Stepanchenko A., Rachina S., Stolyarevich E., De Silva H.R. Acute kidney injury as the first manifestation of sarcoidosis. Keio J. Med. 2025 Jan 29. doi: 10.2302/kjm.2023-0020-CR. Epub ahead of print.
64. Karabulut Y., Öz N., Gezer H.H., Esen İ., Duruöz M.T. Perspective of sarcoidosis in terms of rheumatology: a single-center rheumatology clinic experience. Rheumatol. Int. 2022;42(12):2191-2197.

65. Terlemez R., Caliskaner Ozturk B., Kurtoglu S.S., Palamar D., Atahan E., Akgun K. Quadriceps femoris muscle ultrasound in sarcoidosis: an observational case-control study. *Eur. J. Phys Rehabil Med.* 2024 Mar 29. doi: 10.23736/S1973-9087.24.08232-7.
66. Джамалудинов Ю. А., Шихнебиев Д. А., Джамалудинова П. Ю., Шахназаров М. А. Саркоидоз перегородки носа. *Российская оториноларингология.* 2024;23(1):75–78. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-75-78>.
67. Edriss H., Kelley J.S., Demke J., Nugent K. Sinonasal and laryngeal sarcoidosis-an uncommon presentation and management challenge // *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357(2): 93-102. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.007.
68. van der Velde N., Poleij A., Lenzen M.J., Budde R.P.J., Brabander T., Miedema J.R., Schinkel A.F.L., Michels M., Hirsch A. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre. *Neth. Heart J.* 2025 Jan 9. doi: 10.1007/s12471-024-01925-0. Epub ahead of print.
69. Nakamura J., Sato T., Ohira H., Yoshikawa S. et al. Prevalence, incidence, and clinical features of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2025 Jan 27:107954. doi: 10.1016/j.rmed.2025.107954. Epub ahead of print.
70. Torelli V.A., Sivalokanathan S., Silverman A., Zaidi S., Saeedullah U., Jafri K., Choi J., Katic L., Farhan S., Correa A. Role of multimodality imaging in cardiac sarcoidosis: a retrospective single-center experience. *J. Clin. Med.* 2024 Dec 2;13(23):7335. doi: 10.3390/jcm13237335.
71. Basheer M., Waked H., Jeries H., Azrilin O., Paz D., Assy N., Naffaa M.E., Badarny S. Neurosarcoidosis: The presentation, diagnosis and treatment review of two cases. *Life* 2024, 14, 69. <https://doi.org/10.3390/life14010069>
72. Nicolosi S., Chernovsky M., Angoni D., Hughes M. et al. Gastrointestinal manifestations of sarcoidosis: a state-of-the-art, comprehensive review of the literature-practical clinical insights and many unmet needs on diagnosis and treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024 Aug 23;17(9):1106. doi: 10.3390/ph17091106.
73. La Rochelle J.C., Coogan C.L. Urological manifestations of sarcoidosis. *J Urol.* 2012;187(1):18-24. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.057.
74. Hadid V., Patenaude V., Oddy L., Abenhaim H.A. Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J. Perinat. Med.* 201;43(2):201-7. doi: 10.1515/jpm-2014-0017.
75. Nathan N., Sileo C., Calender A., Pacheco Y. et al.; French Sarcoidosis Group (GSF); Silicosis Research Group. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019;29:53-59. doi: 10.1016/j.prrv.2018.05.003.
76. Орлова О.С., Посохов И.Н., Э. М. Османов Э.М Саркоидоз, трудности диагностики. *Клинический вестник ФМБЦ им А.И. Бурназяна.* 2024; 2: 61-64. DOI 10.33266/2782-6430-2024-2-61-64.
77. Zhao M., Zhou Y. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2024 Mar;45(1):15-24. doi: 10.1016/j.ccm.2023.06.005.
78. Satasia M., Garg A., Weerasinghe K., Patel C., Caldararo M. Calcium chaos in sarcoidosis: A tale of severe hypercalcemia's diagnostic challenge. *Cureus.* 2024; 16(3): e56271. DOI 10.7759/cureus.56271
79. King A.L., Johnson E.F., Alavi A., Agrawal S. et al.. The Spectrum of cutaneous granulomatous inflammation and detection of rubella virus in skin biopsies of patients with common variable immune deficiency. *J. Cutan. Pathol.* 2024 Nov 26. doi: 10.1111/cup.14761. Epub ahead of print
80. van Stigt A.C., von der Thüsen J.H., Mustafa D.A.M., van den Bosch T.P.P. et al. Granulomas in common variable immunodeficiency display different histopathological features compared to other granulomatous diseases. *J. Clin. Immunol.* 2024;45(1):22. doi: 10.1007/s10875-024-01817-3.
81. Bailey G.L., Wells A.U., Desai S.R. Imaging of pulmonary sarcoidosis-a review. *J. Clin. Med.* 2024;13(3):822. doi: 10.3390/jcm13030822.

82. Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A., George P.M., Culver D.A., Devaraj A., Lynch D.A., Milne D., Renzoni E., Nunes H., Sverzellati N., Spagnolo P., Baughman R.P., Yadav R., Piciucchi S., Walsh S.L.F., Kouranos V., Wells A.U., and the Sarcoid Delphi Group\* (Vizel A.A.) High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2024 May;12(5):409-418. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9
83. Визель А.А., Визель И.Ю. Редкие формы саркоидоза с полостными образованиями. В кн.: Неинфекционные заболевания легких, сопровождающиеся образованием полостей: Монография / Под ред. Белевского А.С. (Серия Российского респираторного общества). — М.: Издательское предприятие «Атмосфера», 2024. 144 с., ил., табл. — С. 90-10.
84. Régis C., Benali K., Rouzet F. FDG PET/CT Imaging of Sarcoidosis. *Semin. Nucl. Med.* 2023; 53(2):258-272. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.08.004.
85. Starshinova A., Dovgalyk I., Malkova A., Zinchenko Y., Pavlova M., Belyaeva E., Basantsova N., Nazarenko M., Kudlay D., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int. J. Mycobacteriol.* 2020;9(4):335-346. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_131\_20.
86. Yao Q., Ji Q., Zhou Y. Pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 2023;12(21):6701. doi: 10.3390/jcm12216701.
87. Куклина Г.М., Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром у больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов и легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(1):77-82. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-77-82.
88. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний лёгких неопухолевой природы. *Русский медицинский журнал*. 2001; 21: 918-922.
89. Kwon S., Judson M.A. Clinical pharmacology in sarcoidosis: how to use and monitor sarcoidosis medications. *J. Clin. Med.* 2024;13(5):1250. doi: 10.3390/jcm13051250.
90. Baughman R.P., Scholand M.B., Rahaghi F.F. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(155): 190145. doi: 10.1183/16000617.0145-2019.
91. Partin M., Clebak K.T., Chen R., Helm M. Sarcoidosis: evaluation and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2024;109(1):19-29.
92. Diallo B.D., Diot B., Flament T., Plantier L., Diot P., Sow O.Y., Marchand-Adam S. The pentoxifylline, a corticosteroid sparing in the treatment of sarcoidosis: A case report. *Rev. Pneumol. Clin.* 2018; 74(1): 48-51. doi: 10.1016/j.pneumo.2017.08.014.
93. Визель А. А., Калвер Д. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р, Бакунина Е. А. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2020; 98(10): 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40>.
94. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644
95. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(5): 545-561.
96. Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y., Maemura K., Makita K., Takeshima H., Hirasawa Y., Yamaguchi Y., Hosoki K., Suzuki M., Kono C., Terada J., Tatsumi K. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern. Med.* 2013; 52(24): 2727-2732.
97. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 213–218. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218.



98. Гармаш Ю.Ю., Солдатская Л.В., Еникеева Э.Г. др. Варианты кожных поражений при саркоидозе легких и их прогностическое значение. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007; 84(10): 51-57.
99. Vermeer B., Veltkamp M., Raasing L.R.M., Wind A.E., Vorselaars A.D.M. Hydroxychloroquine monotherapy in sarcoidosis: Indications, efficacy, and side effects. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024;41(3):e2024039. doi: 10.36141/svdld.v41i3.15445.
100. Liu M.M., Liu J.Z., Zhao C.Q., Guo P., Wang Z., Wu H., Yu W., Liu R., Hai C.X., Zhang X.D. Protective effects of pentoxifylline against chlorine-induced acute lung injury in rats. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2023; 24(1): 12. doi: 10.1186/s40360-023-00645-2.
101. Crommelin H.A., Vorselaars A.D., van Moorsel C.H., Korenromp I.H., Deneer V.H., Grutters J.C. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy.* 2014;6(10):1127-1143. doi: 10.2217/imt.14.65.
102. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция фактора некроза опухоли- $\alpha$  мононуклеарными клетками крови при разных клинических вариантах саркоидоза. *Пульмонология.* 2013; 3: 89-92.
103. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе. *Пульмонология.* 2005; 1; 24-28.
104. Ghazipura M., Mammen M.J., Herman D.D., Hon S.M. et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022;19(6):1040-1049. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC.
105. Markel A., Habashe N., Aviv A., Monich O., Elmalah I., Marei N., Tovbin D. Plasmapheresis in a patient with sarcoidosis who developed multiple myeloma and massive free kappa light chains nephropathy // *Isr. Med. Assoc. J.* 2018; 5(20): 324-326.
106. Куклина Г.М., Романов В.В. Клинический пример лечения больного саркоидозом с применением альтернативных методов. *Вестник современной клинической медицины.* 2010; 3(4): 23-25
107. Halloran K., Vos R., Snell G., Greenland J.R. The lung transplant endobronchial biopsy: A forgotten specimen comes of age. *J. Heart Lung Transplant.* 2025; 44(2): 293-297. doi: 10.1016/j.healun.2024.10.019.
108. Gonçalves A., Simas D., Gomes P., Leal C., Atalaia-Martins C., Vasconcelos H. Navigating challenges in a case of unusual hepatic and pulmonar sarcoidosis: a comprehensive clinical journey. *GE Port. J. Gastroenterol.* 2024;32(1):61-66. doi: 10.1159/000539226.
109. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Baranova O.P. Use of therapeutic fasting in the treatment of pulmonary sarcoidosis // *Preventiv and clinical medicine in chanding Europe. The 3<sup>rd</sup> High Tatras Internat. Health Symposium, 1994.* P. 312-319.
110. Илькович М.М. Новикова Л.Н. Баранова О.П. Разгрузочно-диетическая терапия в комплексном лечении саркоидоза легких // *Тер. архив.* 1996; 68(3): 83-86.
111. Alsina-Restoy X., Torres-Castro R., Caballería E., Gimeno-Santos E. et al. Pulmonary rehabilitation in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2023;219:107432. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107432.
112. McDonnell M. J. et al. Predictive value of C-reactive protein and clinically relevant baseline variables in sarcoidosis // *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG.* – 2016. – Т. 33. – №. 4. – С. 331-340.
113. Peroš-Golubicić T. C-reactive protein in sarcoidosis // *Acta Medica Iugoslavica.* – 1991. – Т. 45. – №. 2. – С. 169-174.
114. Mirsaedi M. et al. The association between ESR and CRP and systemic hypertension in sarcoidosis // *International journal of hypertension.* – 2016. – Т. 2016. – №. 1. – С. 2402515.
115. Николаев А.В. Сравнительная оценка показателей неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета у больных туберкулёзом и саркоидозом лёгких. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2019; 3(115): 36-41.
116. Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children // *Acta paediatrica.* – 2004. – Т. 93. – №. 1. – С. 30-36.
117. Kempisty A., Białas-Chromiec B., Borkowska D., Kuś J. Interferon gamma release assays based on M. tuberculosis-specific antigens in sarcoidosis patients. *PneumonolAlergol Pol.* 2015; 83(2): 126-34. doi: 10.5603/PiAP.2015.0020.

118. Gupta D. et al. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2011. – T. 28. – №. 2. – С. 95-101
119. Dagli E. an unusual case of childhood sarcoidosis. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(5):e113-e116
120. Bekerman C., Szidon J. P., Pinsky S. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of sarcoidosis // *Seminars in roentgenology.* – WB Saunders, 1985. – T. 20. – №. 4. – С. 400-409
121. NOSALA. et al. Angiotensin-I-converting enzyme and gallium scan in noninvasive evaluation of sarcoidosis // *Annals of internal medicine.* – 1979. – T. 90. – №. 3. – С. 328-331.
122. Baughman R. P., Shipley R., Eisentrout C. E. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis // *Lung.* – 1987. – T. 165. – №. 1. – С. 371-377.
123. Abe S. et al. Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis // *Chest.* – 1984. – T. 85. – №. 5. – С. 650-655.
124. Okayama K. et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis // *Chest.* – 1995. – T. 107. – №. 2. – С. 330-334.
125. van der Velde N. et al. Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre // *Netherlands Heart Journal.* – 2025. – T. 33. – №. 2. – С. 55-64.
126. Manchanda A, Patel S, Jiang JJ, Babu AR. Thyroid: an unusual hideout for sarcoidosis. *EndocrPract.* 2013 Mar-Apr;19(2):e40-3. doi: 10.4158/EP12131.CR. PMID: 23337134
127. Siavelis HA, Herrmann ME, Aranha GV, Garcia G, Eubanks T, Reyes CV. Sarcoidosis and the pancreas. *Surgery.* 1999 Apr;125(4):456-61. PMID: 10216537.
128. Buxbaum J, Papademetriou M, Klipfel N, Selby R, Fong TL, Sharma O. Biliary sarcoidosis: early diagnosis minimizes the need for surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Mar 1;187(5):556-9. doi: 10.1164/ajrccm.187.5.556. PMID: 23457369.
129. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, Myers JL. Histopathology of Explanted Lungs From Patients With a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2016 Feb;149(2):499-507. doi: 10.1378/chest.15-0615. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26158549.
130. Khan T, Selvakumar D, Trivedi S, Rao K, Harapoz M, Thiagalingam A, Denniss AR, Varikatt W. The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. *Pathology.* 2017 Dec;49(7):750-756. doi: 10.1016/j.pathol.2017.08.004. Epub 2017 Oct 8. PMID: 29021100.
131. Verleden SE, Vanstapel A, De Sadeleer L, Dubbeldam A, Goos T, Gyselinck I, Geudens V, Kaes J, Van Raemdonck DE, Ceulemans LJ, Yserbyt J, Vos R, Vanaudenaerde B, Weynand B, Verschakelen J, Wuyts WA. Distinct Airway Involvement in Subtypes of End-Stage Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2021 Aug;160(2):562-571. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.003. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33440183
132. Demir OF, Onal O. Is mediastinoscopy an effective diagnostic method in mediastinal area evaluation in pediatric patients? *Asian J Surg.* 2020 Jun;43(6):690-695. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.09.012. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31668417
133. El Sayed F., Torbey G., Youssef H., Chababi M. Childhood sarcoidosis: diagnostic issues. *Dermatol. Online J.* 2013; 19(10): 20037.
134. Deverrière G., Flamans-Klein A., Firmin D., Azouzi O., Courville P., Le Roux P. Early onset pediatric sarcoidosis, diagnostic problems // *Arch Pediatr.* 2012 Jul;19(7):707-10. doi: 10.1016/j.arcped.2012.04.024.
135. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе // *Пульмонология.* 2005. № 1. 24-28.
136. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе // *Пульмонология.* 2005; 1: 24-28.
137. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H., Gilbert-McClain L.I., Stylianou M., Joo J., Moss J., Manganiello V.C. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. DiffuseLungDis.* 2009; 26(2): 121-131.
138. Refiskaya N.V., Stepanenko T.A., Jablonskiy P.K., Baranova O.P. The use of tumor necrosis factor alpha inhibitor pentoxifylline in the treatment of patients with I and II stages of pulmonary sarcoidosis // *Europ.Resp.J.* 2006. Vol. 28. Supplement 50. Ref. E3134.
139. Brie D., Sahebkar A., Penson P.E., Dinca M., Ursoniu S., Serban M.C., Zanchetti A., Howard G., Ahmed A., Aronow W.S., Muntner P., Lip G.Y., Wong N.D., Rysz J., Banach M; Lipid, Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Hypertens.* 2016; 34(12): 2318-2329.
140. Baughman R., Drent M., Judson M., Maier L., Moller D., Rossman M., Stern B. Sarcoidosis treatment guidelines // <http://www.sarcoidosisprotocol.org> 06.02.2014
141. Gedalia A. et al. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience // *Clinical rheumatology.* – 2016. – T. 35. – №. 7. – С. 1879-1884.
142. Gedalia A. et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis // *The Journal of pediatrics.* – 1997. – T. 130. – №. 1. – С. 25-29.

143. Визель А.А., Визель И.Ю. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования) // Клини. мед. 2015; 93(1): 41-46.
144. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // Curr. Opin. Pulm. Med. 2013; 19(5): 545-561.
145. Deverrière G., Flamans-Klein A., Firmin D., Azouzi O., Courville P., Le Roux P. Early onset pediatric sarcoidosis, diagnostic problems // Arch Pediatr. 2012 Jul;19(7):707-10. doi: 10.1016/j.arcped.2012.04.024
146. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence // Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Jul;11(7):677-687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706.
147. Vorselaars A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? // Curr. Opin. Pulm. Med. 2014; 20(5): 479-487.
148. Ballul T., Borie R., Crestani B., Daugas E., Descamps V., Dieude P., Dossier A., Extramiana F., van Gysel D., Papo T., Sacre K. Treatment of cardiac sarcoidosis: A comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs // Int. J. Cardiol. 2019; 276: 208-211. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.131
149. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999; 16:87-92.
150. Beegle S. H. et al. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review //Drug Design, Development and Therapy. – 2013. – Т. 7. – С. 325.
151. Baughman R. P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis //European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58. – №. 6.
152. Baughman R. P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis //European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58. – №. 6.
153. <https://www.stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/FSR-Physicians-Protocol1.pdf>
154. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment //The American journal of the medical sciences. – 2008. – Т. 335. – №. 1. – С. 26-33
155. Akashi H. et al. Outcome of patients with cardiac sarcoidosis undergoing cardiac transplantation—single-center retrospective analysis //Journal of cardiology. – 2012. – Т. 60. – №. 5. – С. 407-410.
156. Le Pavec J. et al. Lung transplantation for sarcoidosis: outcome and prognostic factors //European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58. – №. 2.
157. McGoldrick M. T. et al. Long-term survival after heart transplantation for cardiac sarcoidosis //Journal of Cardiac Surgery. – 2021. – Т. 36. – №. 11. – С. 4247-4255.
158. Бородина Г. Л. Разработка программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности //Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – №. 1
159. Jerusalem G. et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 1999. – Т. 94. – №. 2. – С. 429-433.
160. Ozer O. et al. Sarcoidosis mimicking lymphoma on positron emission tomography-computed tomography in two patients treated for lymphoma: two case reports //Journal of medical case reports. – 2009. – Т. 3. – №. 1. – С. 1-4.
161. Birnie D. et al. Cardiac Sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS-RCT) //American heart journal. – 2020. – Т. 220. – С. 246-252.
162. Ning N. et al. Serial cardiac FDG-PET for the diagnosis and therapeutic guidance of patients with cardiac sarcoidosis //Journal of cardiac failure. – 2019. – Т. 25. – №. 4. – С. 307-311.
163. Soriano F. G. et al. Neurosarcoidosis: therapeutic success with methotrexate //Postgraduate medical journal. – 1990. – Т. 66. – №. 772. – С. 142-143.
164. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment //The American journal of the medical sciences. – 2008. – Т. 335. – №. 1. – С. 26-33.
165. Визель А. А., Визель И. Ю. Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики //Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – №. 3. – С. 54-58.
166. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом // Пробл.туб. 2001; 3: 45-49

167. Meyer K. C. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis //Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases. – 2019. – Т. 36. – №. 2. – С. 92.
168. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Бронхообструктивные нарушения при саркоидозе: в поисках причин. *Респираторная медицина*. 2025;1(2):60-65. Vizel AA, Avdeev SN, Vizel IYu, Shakirova GR. Broncho-obstructive disorders in sarcoidosis: in search of causes. *Journal of Respiratory Medicine*. 2025;1(2):60-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/respm2025102160>
169. Faverio P. et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights //BMC pulmonary medicine. – 2018. – Т. 18. – №. 1. – С. 70.
170. Патент № 2530623 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ оценки эффективности лечения саркоидоза органов дыхания I-II стадии у мужчин : № 2013120568/15 : заявл. 06.05.2013 : опубл. 10.10.2014 / М. В. Листопадова, А. Ю. Кузьменков, А. А. Пунин, Г. Н. Федоров ; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Смоленская государственная медицинская академия" министерства здравоохранения Российской Федерации.
171. Nasretdinova G.R., Vizel A.A., Gouryleva M.E., Amirov N.B. Pentoxifylline in treatment of pulmonary sarcoidosis. *Europ.Resp.J.* 2002; 20(Supplement 38): Ref. 2749. P. 433s.
172. Popova E.N., Bolevich S.B., Fomin V.V., Lebedeva M.V., Kogan E.A. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis and experience of treatment with pentoxifylline (Vasonite) // *Europ.Resp.J.* 2006; 28(Supplement 50). Ref. P2491.
173. 173. Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, Kreuter M, Maher TM, Suda T, Baldwin M, Mueller H, Rohr KB, Flaherty KR; INBUILD Trial Investigators. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2024 Feb 1;63(2):2300752. doi: 10.1183/13993003.00752-2023.
174. 174. Singh P, Thampi G, Gupta K, Gangte N, Pattnaik B, Agrawal A, Kukreti R. Clinical efficacy and safety evaluation of drug therapies for the treatment of progressive fibrotic-interstitial lung diseases (PF-ILDs): a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2025;21(8):1135-1170. doi: 10.1080/1744666X.2025.2543473.
175. Hamzeh N, Li L, Barkes B, Huang J, Canono B, Gillespie M, Maier L, Day B. The effect of an oral anti-oxidant, N-Acetyl-cysteine, on inflammatory and oxidative markers in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2016 Mar;112:106-11. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.011.

## Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Чучалин Александр Григорьевич	Зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Председатель Правления Российского Респираторного общества, академик РАН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Зав. кафедрой пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава РФ, академик РАН, профессор, д.м.н.
Айсанов Заурбек Рамазанович	Профессор кафедры пульмонологии ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, профессор, д.м.н.
Баранова Ольга Петровна	Старший научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.
Белевский Андрей Станиславович	Заведующий кафедрой пульмонологии ФДПО ИНОПР РНИМУ им Н.И.Пирогова, главный пульмонолог ДЗ г.Москва, профессор, д.м.н.
Борисов Сергей Евгеньевич	Заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор, д.м.н.
Васильева Ирина Анатольевна	Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, зав. кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, профессор, д.м.н.
Визель Александр Андреевич	Зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Визель Ирина Юрьевна	Доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник ФГБНУ «ЦНИИТ», д.м.н., доцент, профессор РАЕ.
Васильев Игорь Владимирович	Руководитель научно-исследовательской лаборатории интервенционной пульмонологии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, к.м.н
Гармаш Юлия Юрьевна	Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ "Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы", доцент кафедры фтизиатрии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО "РМАПО " Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н.
Геппе Наталья Анатольевна	Зав. кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Председатель совета ООО «Педиатрическое респираторное общество», профессор, д.м.н.
Зайцев Андрей Алексеевич	Главный пульмонолог ФГКУ "ГВКГ имени Н.Н. Бурденко", главный пульмонолог Министерства обороны РФ, профессор, д.м.н.
Зинченко Юлия Сергеевна	Руководитель научно-исследовательской лаборатории хронических неспецифических заболеваний лёгких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, к.м.н.
Костинов Михаил Петрович	главный научный сотрудник, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор
Кравченко Наталья Юрьевна	Заведующая организационно-методическим отделом по аллергологии-

	иммунологии и пульмонологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»
Илькович Михаил Михайлович	Директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им И.П. Павлова Минздрава России, профессор, д.м.н.
Ловачёва Ольга Викторовна	Главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, профессор, д.м.н.
Макарьянц Наталья Николаевна	Руководитель отделения пульмонологии ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, профессор, зав.курсом пульмонологии кафедры терапии ГБУЗ МОНИКИ им М. Ф. Владимирского, ГВС пульмонолог МЗ МО, д.м.н
Малахов Александр Борисович	Главный внештатный детский специалист пульмонолог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Председатель правления ООО «Педиатрическое респираторное общество», профессор, д.м.н.
Малявин Андрей Георгиевич	Главный пульмонолог Центрального федерального округа, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, профессор, д.м.н.
Петров Дмитрий Владимирович	Врач-пульмонолог БУЗ Омской области «Городская клиническая больница №1 им. Кабанова».
Попова Елена Николаевна	Профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор, д.м.н.
Романов Владимир Викторович	Заведующий отделом фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Самсонова Мария Викторовна	Заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, д.м.н.
Сивокозов Илья Владимирович	Заведующий отделением эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ», к.м.н.

Соловьева Ирина Павловна	Заведующая лабораторией патологической анатомии Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М.Сеченова, профессор, д.м.н.ё
Старшинова Анна Андреевна	Начальник управления научными исследованиями, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова» Минздрава России, д.м.н.
Степанян Игорь Эмильевич	Советник директора по лечебной и издательской деятельности ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Терпигорев Станислав Анатольевич	Заведующий кафедрой внутренних болезней института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», д.м.н.
Тинькова Валентина Вячеславовна	Зам. главного врача по медицинской части ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доцент кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», к.м.н.
Трофименко Ирина Николаевна	Заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской ГМАПО, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России д. м. н., , доцент
Тюрин Игорь Евгеньевич	Заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАНПО, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ, профессор, д.м.н.
Французевич Лайне Яновна	Врач-пульмонолог ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой, МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, ассистент кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ассистент кафедры внутренних болезней МГУ имени М.В. Ломоносова
Черняев Андрей Львович	Заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.



Черняев Андрей Львович	Заведующий отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
Шмелёв Евгений Иванович	Руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Шмелёва Наталья Михайловна	Окружной пульмонолог Северного административного округа г. Москвы, к.м.н.
Эсаулова Наталья Александровна	Доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, к.м.н.
Яблонский Пётр Казимирович	Директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной хирургии СПбГУ. Главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России. Профессор, д.м.н.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов разработчиков клинических рекомендаций отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач общей практики (семейный врач);
2. врач-пульмонолог;
3. врач-терапевт;
4. врач-терапевт участковый;
5. врач-фтизиатр
6. врач-рентгенолог
7. врач-педиатр

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>А</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</b>	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
<b>С</b>	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

## **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

### **Медицинская правовая база ведения пациентов с саркоидозом и экспертиза трудоспособности**

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» от 18 июня 2001г. N 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25 декабря 2001г. N 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003г, приказом Минздрава РФ № 312 от 14.07.2003г. «О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России от 22.11.1995 г. № 324 и от 02.02.1998 г. № 33» в Российской Федерации — упразднена VIII группа диспансерного учёта пациентов с саркоидозом в противотуберкулезных учреждения.

Ведение пациентов с саркоидозом в настоящее время проводится терапевтами, врачами общей практики/участковыми педиатрами при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и врачей других специальностей, в соответствии с преобладающими локализациями болезни.

**Примерные критерии оценки состояния трудоспособности пациентов с саркоидозом.**

#### **Критериями определения III группы инвалидности служат:**

- умеренные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания в виде пневмосклероза и фиброза;
- дыхательная недостаточность I и II степени, если в работе этих пациентов по основной профессии имеются противопоказанные факторы, а рекомендуемое трудоустройство сопровождается значительным снижением квалификации и уменьшением объема производственной деятельности;
- ограничение возможности трудового устройства лиц низкой квалификации.

#### **Критерии определения II группы инвалидности:**

- значительные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания;
- формирование лёгочного сердца;
- дыхательная недостаточность II степени;
- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы плохо поддающаяся эффективному лечению;
- потеря профессии и квалификации в результате длительного течения заболевания.

#### **Критерии определения I группы инвалидности:**

- значительные необратимые клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания (IV стадия заболевания с выраженными морфологическими и значительными функциональными изменениями в органах дыхания);
- лёгочное сердце в фазе декомпенсации;
- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- генерализованный процесс с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, почек не поддающаяся эффективному лечению;
- хроническое или прогрессирующее рецидивирующее течение саркоидоза с кортикостероидной зависимостью.

Представленные критерии могут служить ориентиром при направлении пациентов для проведения медико-социальной экспертизы.

### **Саркоидоз и воинский учёт**

Согласно Постановлению Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе (ред. от 17.04.2024)", приложения № 1, раздела II «Расписание болезней», графы 10, статьи расписания болезней № 51 граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу, поступающие на военную службу по контракту, а также военнослужащие, проходящие военную службу по призыву в случае установления диагноза саркоидоза III - IV стадии, а также в случае генерализованной формы саркоидоза – категория годности Д - не годен к военной службе. В случае саркоидоза I и II стадии, подтвержденного результатами гистологического исследования (при отказе пациента от диагностической пункции диагноз устанавливается по совокупности клинических и лабораторных данных) у лиц, призываемых на военную службу, военнослужащих по призыву – категория годности В - ограниченно годен к военной службе (призыву не подлежат).

### **Методология проведения спирометрии**

Спирометрия без применения бронхолитика (селективного бета2-адреномиметика или антихолинергического средства для ингаляционного введения) показана на каждом визите пациента к врачу при внутригрудной локализации саркоидоза. Спирометрия с бронходилатационным тестом показана на этапе первичной диагностики у пациентов с отношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  и/или  $ОФВ_1$  менее 80% от должного. Спирометрия проводится пациентам в возрасте 4 лет и старше. Спирометр должен иметь протокол калибровки.

При проведении спирометрического исследования рекомендуется выполнять не менее трех технически правильных дыхательных маневров форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до получения воспроизводимых результатов: максимальные и следующие за ними по величине показатели ФЖЕЛ и  $ОФВ_1$  должны различаться не более чем на 150 мл. В случаях, когда величина ФЖЕЛ не превышает 1000 мл, максимально допустимая разница как по ФЖЕЛ, так и по  $ОФВ_1$  не должна превышать 100 мл.

Если воспроизводимые результаты не получены после 3 попыток, выполнение дыхательных маневров необходимо продолжить до 8 попыток. Большее количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и, в редких случаях, к снижению  $ОФВ_1$  или ФЖЕЛ. При падении показателей более чем на 20% от исходной величины, дальнейшее тестирование следует прекратить в интересах безопасности пациента, а динамику показателей отразить в отчете. В отчете должны быть представлены графические результаты и цифровые значения как минимум трех лучших попыток. Результаты технически приемлемых, но не удовлетворяющих критерию воспроизводимости попыток могут использоваться при написании заключения с указанием на то, что они не являются воспроизводимыми.

Бронходилатационный тест проводится с КДБА (сальбутамолом\*\*) в разовой дозе 400 мкг через ДАИ со спейсером (для детей доза 200 мкг). Повторное спирометрическое исследование следует проводить через 15–30 мин после ингаляции  $\beta_2$ -агониста.

Рекомендуется считать бронходилатационный тест положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ<sub>1</sub> составляет не менее 12%, а абсолютный прирост - 200 мл и более.

Формула для расчета КБД:

$$КБД = \frac{ОФВ_{1\text{ после}} (мл) - ОФВ_{1\text{ исх}} (мл)}{ОФВ_{1\text{ исх}} (мл)} \times 100\%$$

$$Абсолютный\ прирост\ (мл) = ОФВ_{1\text{ после}}(мл) - ОФВ_{1\text{ исх}}(мл),$$

где ОФВ<sub>1исх</sub> - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, ОФВ<sub>1после</sub> - значение показателя после ингаляции бронходилататора.

При оценке бронходилатационного теста рекомендуется учитывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардию, аритмию, повышение артериального давления), а также появление таких симптомов, как возбуждение или тремор.

#### Показания к длительной оксигенотерапии

Показания	РаО <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	SaO <sub>2</sub> (%)	Особые условия
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht >55%)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное, уменьшающимся на фоне О <sub>2</sub>

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Приложение Б1

#### АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ

Где: СГКС – кортикостероиды системного действия, МТТ – #метотрексат\*\*, АЗА – #азатиоприн\*\*, ЛЕФ – #лефлуномид\*\*, ГХХ – #гидроксихлорохин\*\*, вит.Е — витамин Е, пентоксифиллин — пентоксифиллин\*\* Инфликсимаб/адалимумаб — Инфликсимаб\*\* или адалимумаб\*\*



## Приложение В. Информация для пациента

Саркоидоз — может протекать остро и хронически. Причины его возникновения неизвестны. Саркоидоз не является опухолевым заболеванием и не является вариантом туберкулёза, поэтому лечением занимаются терапевты, врачи общей практики, пульмонологи или специалисты, занимающиеся поражением отдельных органов (неврологи, кардиологи, дерматологи). Болезнь не заразна и не опасна для окружающих. Пациента не могут законодательно принудить к госпитализации и лечению (как это происходит при туберкулёзе), но сотрудничество с врачами и лечение — в интересах пациента, поскольку не леченный прогрессирующий саркоидоз приводит к дыхательной недостаточности, параличам и парезам, слепоте, остановке сердца, обезображивающим изменениям кожи.

Диагноз саркоидоз ставится на основании комплексного обследования. Для подтверждения диагноза часто требуется исследование образца поражённой ткани — биопсия (в ряде стран — биопсия двух органов). Это избавит от так называемой «пробной терапии», которая иногда проводится в противотуберкулёзных учреждениях. Любая инвазивная (хирургическая) процедура может быть проведена только с Вашего согласия.

При бессимптомном и не прогрессирующем саркоидозе понадобится только регулярное наблюдение у врача, часто без лечения. Важно регулярно (не реже 1 раза в 3 месяца) обследоваться и посещать своего врача.

Если болезнь прогрессирует, то прежде всего будут назначены гормональные препараты, такие, как преднизолон. В это время надо ограничить в пище углеводы, следить за артериальным давлением, сахаром крови, состоянием зрения, плотностью костей. В большинстве случаев лечение саркоидоза проводится амбулаторно, за исключением (не более 10%) тяжёлого течения и прогрессирования.

Саркоидоз в большинстве случаев не является противопоказанием к беременности и деторождению, но лечение саркоидоза может неблагоприятно влиять на организм матери и быть опасным для плода.

Человек, болеющий саркоидозом, должен сохранять физическую активность, совершать пешие прогулки, заниматься упражнениями с лёгкими гантелями, насколько это позволяет состояние.

Не рекомендуется загорать, получать препараты, повышающие уровень интерферонов крови, физиотерапевтические воздействия на зоны поражения, грязелечение. Ограничение кальция в диете показано пациентам с наличием высокого уровня кальция в крови и/или моче.

При терминальных стадиях саркоидоза (встречается редко) понадобится низкопоточная оксигенация крови на дому, неинвазивная вентиляция лёгких, при наличии показаний — пересадка лёгких.



**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Оценка одышки по шкале mMRC**

- Название на русском языке: модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки
- Оригинальное название: mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)
- Источник (публикация с валидацией):
  - *Nena Milačić, Bojan Milačić, Olivera Dunjic et al.* Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. Acta Medica Medianae 2015, Vol.54(1)
- Тип (подчеркнуть):
  - шкала оценки
  - индекс
  - вопросник
  - другое (уточнить)
- Назначение: оценка степени выраженности одышки, которую испытывает пациент
- Содержание (шаблон):

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

## Приложение Г2. Оценка по шкале оценки усталости (Fatigue Assessment Scale (FAS) [125]

- Название на русском языке: **шкале оценки усталости**
- Оригинальное название: **Fatigue Assessment Scale (FAS)**
- Источник (публикация с валидацией):
  - *De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). Br J Health Psychol. 2004 Sep;9(Pt 3):279-91. doi: 10.1348/1359107041557048. PMID: 15296678.*
- Тип (подчеркнуть):
  - шкала оценки
  - индекс
  - вопросник
  - другое (уточнить)
- Назначение: оценка степени усталости, которую испытывает пациент
- Содержание (шаблон):

Вопросы	Никогда	Иногда	Регулярно	Часто	Всегда
1. Меня беспокоит усталость	1	2	3	4	5
2. Я устаю очень быстро	1	2	3	4	5
3. Я не могу сделать многое в течение дня	1	2	3	4	5
4. У меня достаточно энергии для повседневной жизни	1	2	3	4	5
5. Физически я чувствую себя изнурённым	1	2	3	4	5
6. У меня есть проблемы с тем, чтобы что-то начать делать	1	2	3	4	5
7. У меня проблемы с ясностью мышления	1	2	3	4	5
8. У меня нет никакого желания делать что-нибудь	1	2	3	4	5
9. Я чувствую себя умственно истощённым	1	2	3	4	5
10. Когда я что-то делаю, я могу достаточно хорошо сконцентрироваться	1	2	3	4	5

### Ключ (Интерпретация)

- Показатели FAS 10 - 21: отсутствие усталости (нормальный)
- Показатели FAS 22 - 50: существенная усталость

усталость: баллы 22-34; чрезмерная утомляемость: баллы  $\geq 35$

### Пояснения

1 = Никогда, 2 = Иногда (примерно раз в месяц или реже), 3 = Регулярно (примерно несколько раз в месяц), 4 – Часто (примерно еженедельно) и 5 = Всегда (примерно каждый день).